

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Neurontin 600 mg comprimidos revestidos por película
Neurontin 800 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de 600 mg contém 600 mg de gabapentina.
Cada comprimido revestido por película de 800 mg contém 800 mg de gabapentina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Neurontin 600 mg comprimidos revestidos por película são brancos, de forma elíptica revestidos por uma película, ranhurados ao meio em ambos os lados e com a gravação “NT” e “16” num dos lados.

Neurontin 800 mg comprimidos revestidos por película são brancos, de forma elíptica, revestidos por uma película, ranhurados ao meio em ambos os lados e com a gravação “NT” e “26” num dos lados.

Os comprimidos podem ser divididos em duas metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epilepsia

Neurontin está indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos (ver secção 5.1).

Neurontin está indicado em monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.

Tratamento da dor neuropática periférica

Neurontin está indicado no tratamento da dor neuropática periférica, tal como neuropatia diabética dolorosa e neuralgia pós-herpética em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Na Tabela 1 está descrito o esquema de doseamento recomendável para o início da terapêutica para adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos de idade, para todas as indicações. As

instruções posológicas para crianças com idade inferior a 12 anos são fornecidas mais à frente, nesta secção.

Tabela 1		
Esquema posológico – Doseamento inicial		
Dia 1	Dia 2	Dia 3
300 mg uma vez por dia	300 mg duas vezes por dia	300 mg três vezes por dia

Descontinuação da gabapentina

De acordo com a prática clínica corrente, se for necessário descontinuar a gabapentina, recomenda-se uma descontinuação gradual, durante um período mínimo de uma semana, independentemente da indicação.

Epilepsia

A epilepsia geralmente requer uma terapêutica de longa duração. A posologia é determinada pelo médico prescriptor de acordo com a tolerância e eficácia individual.

Adultos e adolescentes

Nos ensaios clínicos, o intervalo posológico eficaz foi de 900 a 3600 mg/dia. A terapêutica pode ser iniciada através do doseamento da dose descrita na Tabela 1, ou pela administração de 300 mg três vezes ao dia (TID) no Dia 1. Seguidamente, com base na resposta e tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada em incrementos de 300 mg/dia, a cada 2-3 dias, até um máximo de 3600 mg/dia. Um doseamento posológico mais lento da gabapentina pode ser apropriado para alguns doentes. O tempo mínimo para se atingir a dose de 1800 mg/dia é de uma semana, para atingir 2400 mg/dia é de 2 semanas no total e para atingir 3600 mg/dia é de três semanas no total. Nos ensaios clínicos abertos de longa duração foram bem toleradas posologias até 4800 mg/dia. A dose diária total deve ser dividida em três doses individuais. O tempo máximo de intervalo entre as doses não deve ser superior a 12 horas, para prevenir surtos de convulsões.

Crianças com idade igual ou superior a 6 anos

A dose inicial deve variar entre 10 e 15 mg/kg/dia e a dose eficaz é alcançada pelo doseamento ascendente ao longo de um período de 3 dias, aproximadamente. A dose eficaz da gabapentina em crianças com idade igual ou superior a 6 anos é de 25 a 35 mg/kg/dia. Em ensaios clínicos de longa duração foram bem toleradas posologias até 50 mg/kg/dia. A dose diária total deve ser dividida em três doses individuais. O tempo máximo de intervalo entre as doses não deve ser superior a 12 horas.

Para otimizar a terapêutica com gabapentina não é necessário monitorizar a sua concentração plasmática. Além disto, a gabapentina pode ser administrada em associação com outros medicamentos antiepiléticos sem preocupação de alterações na concentração plasmática da gabapentina ou nas concentrações séricas dos outros medicamentos antiepiléticos.

Dor neuropática periférica

Adultos

A terapêutica pode ser iniciada pelo doseamento da dose descrita na Tabela 1. Alternativamente, a dose inicial é de 900 mg/dia, administrada em três doses divididas iguais. Seguidamente, com base na resposta e tolerabilidade individual do doente, a dose pode ser aumentada em incrementos de 300 mg/dia, a cada 2-3 dias, até um máximo de 3600 mg/dia. Um doseamento posológico mais lento da

gabapentina pode ser apropriado para alguns doentes. O tempo mínimo para se atingir a dose de 1800 mg/dia é de uma semana, para atingir 2400 mg/dia é de duas semanas no total e para atingir 3600 mg/dia é de três semanas no total.

A eficácia e segurança no tratamento da dor neuropática periférica, tal como neuropatia diabética dolorosa e nevralgia pós-herpética, não foram investigados em estudos clínicos para períodos de tratamento superiores a 5 meses. Se um doente necessitar de tratamento superior a 5 meses para a dor neuropática periférica, o médico deve avaliar a condição clínica do doente e determinar a necessidade de terapêutica adicional.

Instruções para todas as indicações terapêuticas

Em doentes com mau estado global de saúde, isto é, baixo peso corporal, após transplante de órgãos, etc., o doseamento da dose deve ser mais lento, quer através da utilização de dosagens mais baixas ou intervalos superiores entre o aumento de doses.

Idosos (idade superior a 65 anos)

Os idosos podem necessitar de ajuste posológico devido ao declínio da função renal com a idade (ver Tabela 2). Sonolência, edema periférico e astenia podem ser mais frequentes em doentes idosos.

Compromisso renal

Recomenda-se o ajuste posológico em doentes com compromisso da função renal, como descrito na Tabela 2, e/ou em doentes a fazer hemodiálise. As cápsulas de 100 mg de gabapentina podem ser utilizadas para seguir as recomendações posológicas em doentes com insuficiência renal.

Tabela 2	
POSOLOGIA DE GABAPENTINA EM ADULTOS COM BASE NA FUNÇÃO RENAL	
Depuração de Creatinina (ml/min)	Dose Diária Total (a) (mg/dia)
≥ 80	900-3600
50 – 79	600-1800
30 – 49	300-900
15 – 29	150(b)-600
< 15(c)	150(b)-300

a A dose diária total deve ser administrada em 3 doses divididas. As doses reduzidas destinam-se aos doentes com compromisso renal (depuração de creatinina <79 ml/min)

b Dose diária de 150 mg a ser administrada sob a forma de 300 mg em dias alternados.

c Para doentes com depuração da creatinina <15 ml/min, a dose diária deve ser reduzida em proporção com a depuração de creatinina (por exemplo, doentes com depuração da creatinina de 7,5 ml/min devem receber metade da dose diária que os doentes com depuração da creatinina de 15 ml/min recebem).

Utilização em doentes a fazer hemodiálise

Para doentes anúricos em hemodiálise, que nunca tomaram gabapentina, recomenda-se uma dose de carga de 300 mg a 400 mg e, posteriormente, de 200 mg a 300 mg de gabapentina, após cada 4 horas de hemodiálise. Nos dias em que o doente não faz diálise, não deve haver tratamento com gabapentina.

Para doentes com compromisso renal a fazerem hemodiálise, a dose de manutenção de gabapentina deve ser baseada nas recomendações posológicas descritas na Tabela 2. Para além da dose de

manutenção, recomenda-se uma dose adicional de 200 mg a 300 mg, após cada sessão de 4 horas de hemodiálise.

Modo de administração

Via oral.

A gabapentina pode ser administrada com ou sem alimentos, e os comprimidos devem ser tomados inteiros com uma quantidade suficiente de líquido (por exemplo, um copo de água).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foram notificadas reações de hipersensibilidade sistémica graves potencialmente fatais, nomeadamente erupção cutânea medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS), em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, incluindo a gabapentina (ver secção 4.8).

É importante ter em atenção que as manifestações precoces de hipersensibilidade, como febre ou linfadenopatia, podem estar presentes apesar da erupção cutânea não ser evidente. Se estes sinais ou sintomas existirem, o doente deve ser avaliado imediatamente. A gabapentina deve ser descontinuada caso não possa ser estabelecida uma etiologia alternativa para os sinais ou sintomas.

Anafilaxia

A gabapentina pode causar anafilaxia. Os sinais e sintomas em casos notificados incluem: dificuldades respiratórias, edema dos lábios, garganta e língua, e hipotensão que requer tratamento de urgência. Os doentes devem ser instruídos a descontinuar a gabapentina e a procurar assistência médica imediatamente caso notem sinais e sintomas de anafilaxia (ver secção 4.8).

Ideação e comportamento suicida

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, controlados por placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem possibilidade de um aumento do risco para a gabapentina.

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Pancreatite aguda

Se um doente desenvolver pancreatite aguda durante o tratamento com gabapentina, a descontinuação da gabapentina deve ser considerada (ver secção 4.8).

Convulsões

Apesar de não haver evidência de crises de privação com gabapentina, a retirada súbita de anticonvulsivantes em doentes com epilepsia pode precipitar o estado de mal epilético (ver secção 4.2).

Tal como com outros medicamentos antiepiléticos, alguns doentes podem sofrer um aumento da frequência das crises ou desenvolver novos tipos de crise com a gabapentina.

Tal como com outros antiepiléticos, as tentativas de retirar antiepiléticos concomitantes no tratamento de doentes refratários a mais do que um antiepilético, para se fazer gabapentina em monoterapia, tem uma taxa de sucesso baixa.

A gabapentina não é considerada eficaz nas crises primárias generalizadas, tais como crises de ausência, e pode agravar estas crises em alguns doentes. Assim, a gabapentina deve ser utilizada com precaução em doentes com crises mistas incluindo crises de ausência.

O tratamento com gabapentina tem sido associado a tonturas e sonolência, que poderão aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas). Após comercialização, foram notificados casos de confusão, perda de consciência e debilidade mental. Por conseguinte, os doentes devem ser aconselhados a ter cuidado até estarem familiarizados com os possíveis efeitos do medicamento.

Utilização concomitante com opioides

Os doentes que necessitem de tratamento concomitante com opioides devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de depressão do sistema nervoso central (SNC), como sonolência, sedação e depressão respiratória. Nos doentes a receber gabapentina e morfina concomitantemente, podem ocorrer aumentos nas concentrações de gabapentina. A dose de gabapentina ou opioides deve ser adequadamente reduzida (ver secção 4.5).

Depressão respiratória

A gabapentina foi associada a depressão respiratória grave. Os doentes com função respiratória comprometida, doença respiratória ou neurológica, insuficiência renal, utilização concomitante de depressores do SNC e os idosos podem estar expostos a um risco mais elevado de desenvolver esta reação adversa grave. Pode ser necessário ajustar as doses nestes doentes.

Idosos (mais de 65 anos de idade)

Não foram realizados estudos sistemáticos com gabapentina em doentes com idade igual ou superior a 65 anos de idade. Num estudo com dupla ocultação realizado em doentes com dor neuropática ocorreu sonolência, edema periférico e astenia numa percentagem um pouco superior em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, à notificada nos doentes mais jovens. À parte destes resultados, as investigações clínicas neste grupo etário não indicam um perfil de acontecimentos adversos diferente do observado em doentes mais jovens.

População pediátrica

Os efeitos a longo prazo da terapêutica com gabapentina (mais de 36 semanas) na aprendizagem, inteligência e desenvolvimento de crianças e adolescentes, não foram adequadamente estudados. Os benefícios da terapêutica prolongada devem, por isso, ser ponderados relativamente aos seus riscos potenciais.

Abuso e dependência

Foram notificados casos de abuso e dependência na base de dados pós-comercialização. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados relativamente a história de abuso de substâncias e devem ser observados relativamente a possíveis sinais de abuso da gabapentina, por exemplo, comportamento de procura de substâncias, aumento da dose, desenvolvimento de tolerância.

Testes laboratoriais

Na determinação semiquantitativa do total de proteínas na urina pelas tiras teste, podem obter-se resultados falsos positivos. É por isso recomendado que se verifique esse resultado positivo por métodos baseados num princípio analítico diferente, tal como o método do Biureto, turbidimétrico ou dye-binding, ou utilizar estes métodos alternativos desde o início.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Existem notificações espontâneas e casos referidos na literatura de depressão respiratória e/ou sedação associados à utilização de gabapentina e opioides. Nalgumas destas comunicações, os autores consideraram particularmente preocupante a combinação de gabapentina e opioides, sobretudo nos doentes idosos,

Num estudo envolvendo voluntários saudáveis (N=12), quando uma cápsula de libertação controlada de 60 mg de morfina foi administrada 2 horas antes da administração de uma cápsula de gabapentina de 600 mg, a AUC média da gabapentina aumentou em 44%, comparativamente à gabapentina administrada sem morfina. Assim, os doentes que necessitem de tratamento concomitante com opioides devem ser cuidadosamente observados quanto a sinais de depressão do SNC, como sonolência, sedação e depressão respiratória, e a dose da gabapentina ou opioide deve ser adequadamente reduzida.

Não se observaram interações entre a gabapentina e fenobarbital, fenitoína, ácido valproico ou carbamazepina.

A farmacocinética em estado estacionário da gabapentina é similar nos indivíduos saudáveis e nos doentes com epilepsia a receberem tratamento com estes medicamentos antiepiléticos.

A administração concomitante de gabapentina com contraceptivos orais contendo noretindrona e/ou etinilestradiol não afeta a farmacocinética em estado estacionário, de nenhum dos componentes.

A administração concomitante de gabapentina com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina até 24%. Recomenda-se que a gabapentina seja administrada, pelo menos, 2 horas após a administração do antiácido.

A excreção renal de gabapentina não é alterada pela probenecida.

Não é expectável que a ligeira redução na excreção renal da gabapentina, observada quando o fármaco é administrado concomitantemente com a cimetidina, tenha algum significado clínico.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Risco relacionado com a epilepsia e com os medicamentos antiepiléticos em geral

O risco de malformações congénitas é 2 a 3 vezes superior nos descendentes de grávidas medicadas com medicamentos antiepiléticos. As malformações mais frequentemente relatadas são fenda labial, malformações cardiovasculares e alterações do tubo neural. A terapêutica com vários fármacos

antiepiléticos pode estar associada a um maior risco de malformações congénitas em relação à monoterapia, pelo que é importante que se opte pela monoterapia sempre que possível. Todas as mulheres com possibilidade de engravidar, ou em idade fértil, devem receber aconselhamento médico especializado e deve ser reavaliada a necessidade do tratamento antiepilético quando a mulher está a planear engravidar. A terapêutica com antiepiléticos não deve ser interrompida subitamente, uma vez que pode aumentar o risco de crises, com consequências graves para a mãe e para a criança. Foi raramente observado um atraso no desenvolvimento de crianças de mães com epilepsia. Não é possível distinguir se o atraso no desenvolvimento é causado por fatores genéticos, fatores sociais, pela epilepsia materna ou pela terapêutica antiepilética.

Risco relacionado com a gabapentina

A gabapentina atravessa a placenta humana.

Não existe informação, ou a informação é limitada, sobre a utilização de gabapentina em mulheres grávidas.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. A gabapentina não deve ser utilizada durante a gravidez, a menos que o potencial benefício para a mãe seja claramente superior ao risco potencial para o feto.

Não se podem retirar conclusões definitivas sobre se a gabapentina tem uma associação causal a um risco aumentado de malformações congénitas quando administrada durante a gravidez, devido à própria epilepsia e pela presença de medicamentos antiepiléticos concomitantes, durante cada uma das gravidezes notificadas.

Amamentação

A gabapentina é excretada no leite humano. Uma vez que se desconhece o efeito no lactente deve ter-se cuidado quando a gabapentina é administrada à mãe a amamentar. A gabapentina só deve ser utilizada em mães a amamentar se os benefícios forem claramente superiores aos riscos.

Fertilidade

Os estudos com animais não revelam qualquer efeito na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A gabapentina pode ter influência ligeira ou moderada na capacidade de conduzir e de utilizar máquinas. A gabapentina atua no sistema nervoso central e pode causar sonolência, tonturas, ou outros sintomas relacionados. Mesmo que estes efeitos indesejáveis fossem, apenas, de grau ligeiro a moderado, poderiam ser potencialmente perigosos em doentes a conduzir ou utilizar máquinas. Este facto é especialmente relevante no início do tratamento e após o aumento da dose.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas observadas em ensaios clínicos realizados em epilepsia (como adjuvante e em monoterapia) e na dor neuropática estão descritos na lista abaixo por classe de sistema de órgãos e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$). Quando uma reação adversa foi observada com frequências diferentes em ensaios clínicos, foi classificada na frequência mais elevada.

Reações adicionais notificadas pela experiência pós-comercialização são incluídas como Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis), na lista abaixo.

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Classes de Sistemas de órgãos	Reações adversas medicamentosas
Infeções e infestações	
Muito frequentes	infeção vírica
Frequentes	pneumonia, infeção respiratória, infeção do trato urinário, infeção, otite média
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	leucopenia
Frequência desconhecida	<i>trombocitopenia</i>
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	reações alérgicas (ex. urticária)
Frequência desconhecida	<i>síndrome de hipersensibilidade (uma reação sistémica com uma apresentação variável que pode incluir febre, erupção cutânea, hepatite, linfadenopatia, eosinofilia, e por vezes outros sinais e sintomas), anafilaxia (ver secção 4.4)</i>
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	anorexia, aumento do apetite
Pouco frequentes	hiperglicemia (maioritariamente observada em doentes diabéticos)
Raros	hipoglicemia (maioritariamente observada em doentes diabéticos)
Frequência desconhecida	hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	hostilidade, confusão e labilidade emocional, depressão, ansiedade, nervosismo, perturbações do pensamento
Pouco frequentes	agitação
Frequência desconhecida	<i>alucinações</i>
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	sonolência, tonturas, ataxia
Frequentes	convulsões, hipercinesia, disartria, amnésia, tremor, insónia, cefaleia, sensações tais como parestesia, hipoestesia, alterações da coordenação, nistagmo, reflexos aumentados, diminuídos ou ausentes
Pouco frequentes	hipocinesia, debilidade mental
Raros	perda de consciência
Frequência desconhecida	<i>outras alterações do movimento (ex. coreoatetose, discinesia, distonia)</i>
Afeções oculares	
Frequentes	alterações visuais tais como ambliopia, diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigem
Frequência desconhecida	<i>acufenos</i>
Cardiopatias	
Pouco frequentes	palpitações
Vasculopatias	
Frequentes	hipertensão, vasodilatação
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	dispneia, bronquite, faringite, tosse, rinite

Raros	depressão respiratória
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	vômito, náuseas, anomalias dentárias, gengivite, diarreia, dor abdominal, dispepsia, obstipação, xerostomia ou garganta seca, flatulência
Pouco frequentes	disfagia
Frequência desconhecida	<i>pancreatite</i>
Afeções hepatobiliares	
Frequência desconhecida	<i>hepatite, icterícia</i>
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	edema facial, púrpura mais frequentemente descrita como hematomas provocados por traumatismo físico, erupção cutânea, prurido, acne
Frequência desconhecida	<i>síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupção cutânea associada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (ver secção 4.4)</i>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	artralgia, mialgia, lombalgia, espasmos
Frequência desconhecida	<i>rabdomiólise, mioclonia</i>
Doenças renais e urinárias	
Frequência desconhecida	<i>insuficiência renal aguda, incontinência</i>
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	impotência
Frequência desconhecida	<i>hipertrofia mamária, ginecomastia, disfunção sexual (incluindo alterações da libido, perturbações da ejaculação e anorgasmia)</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes	fadiga, febre
Frequentes	edema periférico, alteração da marcha, astenia, dor, mal-estar geral, síndrome gripal
Pouco frequentes	edema generalizado
Frequência desconhecida	<i>reações de privação (maioritariamente ansiedade, insónia, náuseas, dores, suores), dor no peito. Foram relatadas mortes súbitas inexplicáveis, não tendo sido estabelecida relação causal com o tratamento com gabapentina.</i>
Exames complementares de diagnóstico	
Frequentes	diminuição da contagem dos glóbulos brancos, aumento de peso
Pouco frequentes	elevação dos testes da função hepática GOT (AST), GPT (ALT) e bilirrubina
Frequência desconhecida	<i>aumento da creatina fosfoquinase no sangue</i>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Frequentes	lesões acidentais, fratura, abrasão
Pouco frequentes	queda

Foram relatados casos de pancreatite aguda em doentes sob tratamento com gabapentina. A causalidade com a gabapentina não é clara (ver secção 4.4).

Foram notificados casos de miopatia com níveis elevados de creatina quinase em doentes com insuficiência renal de fase terminal a efetuar hemodiálise.

As infeções do trato respiratório, otite média, convulsões e bronquite foram relatadas apenas em ensaios clínicos em crianças. Adicionalmente, foram notificados com frequência, comportamento agressivo e hipercinesia, em ensaios clínicos em crianças.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Com sobredoses de gabapentina até 49 g, não se observou toxicidade aguda com risco de vida. Os sintomas de sobredosagem incluíram tonturas, visão dupla, problemas de dicção, sonolência, perda de consciência, letargia e diarreia ligeira. Todos os doentes recuperaram completamente com tratamento de suporte. A absorção reduzida da gabapentina em doses mais elevadas pode limitar a absorção do fármaco no momento da sobredosagem e, conseqüentemente, minimizar a toxicidade da sobredosagem.

A sobredosagem de gabapentina, sobretudo se associada a outros medicamentos depressores do SNC, pode resultar em coma.

Apesar de ser possível remover a gabapentina por hemodiálise, com base em experiências anteriores, não é, geralmente, necessário. No entanto, a hemodiálise pode estar indicada em doentes com compromisso renal grave.

A dose letal oral de gabapentina não foi identificada nos ratinhos e ratos com doses tão elevadas como 8000 mg/kg. Os sinais de toxicidade aguda em animais incluíram ataxia, dificuldades respiratórias, ptose, hipoatividade ou excitação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo Farmacoterapêutico:

2.6 - Sistema nervoso central. Antiepiléticos e anticonvulsivantes.

2.10 - Sistema nervoso central. Analgésicos e antipiréticos.

Código ATC: N03 AX 12

Mecanismo de ação

A gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne as convulsões numa série de modelos animais de epilepsia. A gabapentina não tem afinidade para o recetor GABAA ou GABAB, nem altera o metabolismo do GABA. Não se liga a outros recetores neurotransmissores do cérebro e não interage com os canais de sódio. A gabapentina liga-se com elevada afinidade à subunidade $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) dos canais de cálcio voltagem-dependente, pelo que se sugere que a ligação à subunidade $\alpha 2\delta$ pode

estar implicada nos efeitos anticonvulsivos da gabapentina nos animais. O rastreio de um painel amplo não sugere outros alvos do fármaco que não seja a subunidade $\alpha 2\delta$.

A evidência de vários modelos pré-clínicos indica que a atividade farmacológica da gabapentina pode ser mediada pela ligação à $\alpha 2\delta$ através de uma redução na libertação de neurotransmissores excitatórios em determinadas regiões do sistema nervoso central. Esta atividade pode estar subjacente à atividade anticonvulsiva da gabapentina. A relevância destas ações da gabapentina para os efeitos anticonvulsivos nos seres humanos ainda não foi estabelecida.

A gabapentina também mostra eficácia em vários modelos animais de dor pré-clínicos. Sugere-se que a ligação específica da gabapentina à subunidade $\alpha 2\delta$ resulta em várias ações diferentes que poderão ser responsáveis pela atividade analgésica em modelos animais. A atividade analgésica da gabapentina pode ocorrer na espinal medula, bem como em centros encefálicos superiores, através de interações com vias de inibição descendente da dor. A relevância destas propriedades pré-clínicas para a ação clínica nos seres humanos é desconhecida.

Eficácia e segurança clínicas

Um ensaio clínico para o tratamento adjuvante de crises parciais, em indivíduos pediátricos, entre os 3 e 12 anos de idade, revelou uma diferença numérica, embora não estatisticamente significativa, na taxa de resposta de 50% em favor do grupo da gabapentina comparativamente ao grupo placebo. Adicionalmente, análises post-hoc das taxas de resposta por idades não revelaram um efeito estatisticamente significativo da idade, quer como variável contínua ou dicotómica (grupos de idade de 3-5 e 6-12 anos). Os dados desta análise post-hoc adicional estão resumidos na tabela abaixo:

Resposta (Melhoria \geq 50%) por Tratamento e Idade População ITM*			
Idade	Placebo	Gabapentina	Valor de p
Idade inferior a 6 anos	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
Idade compreendida entre os 6 e 12 anos	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* A população em intenção de tratar modificada foi definida como todos os doentes aleatorizados para o estudo da medicação, que também tiveram crises diárias elegíveis avaliadas durante 28 dias, durante o início do estudo e a fase de dupla-ocultação.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral, as concentrações máximas de gabapentina no plasma são observadas dentro de 2 a 3 horas. A biodisponibilidade da gabapentina (fração da dose absorvida) tende a decrescer com o aumento da dose. A biodisponibilidade absoluta de uma cápsula de 300 mg é de 60%, aproximadamente. Os alimentos, incluindo alimentos ricos em gordura, não têm efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da gabapentina.

A farmacocinética da gabapentina não é afetada pela sua administração repetida. Apesar de, nos estudos clínicos, as concentrações plasmáticas da gabapentina terem variado entre 2 $\mu\text{g/ml}$ e 20 $\mu\text{g/ml}$, estas concentrações não foram preditivas de segurança ou eficácia. A Tabela 3 apresenta os parâmetros farmacocinéticos da gabapentina.

Tabela 3
SUMÁRIO DOS PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS MÉDIOS DA GABAPENTINA (CV%) EM ESTADO ESTACIONÁRIO APÓS

ADMINISTRAÇÃO DE 8 EM 8 HORAS						
Parâmetro farmacocinético	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Média	%CV	Média	%CV	Média	%CV
C _{máx} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{máx} (horas)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (horas)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•hr/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{máx} = Concentração plasmática máxima em estado estacionário

t_{máx} = Tempo para C_{máx}

T_{1/2} = Semivida de eliminação

AUC (0-8) = Área sob a curva da concentração plasmática-tempo em estado estacionário desde o tempo 0 até 8 horas após a dose

Ae% = Percentagem da dose excretada na urina sob a forma inalterada desde o tempo 0 até 8 horas após a dose

ND = não disponível

Distribuição

A gabapentina não se liga às proteínas plasmáticas e tem um volume de distribuição de 57,7 litros. Em doentes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no líquido cefalorraquidiano (LCR) são cerca de 20% das correspondentes concentrações plasmáticas mínimas em estado estacionário. A gabapentina está presente no leite materno das mulheres a amamentar.

Biotransformação

Não existe evidência de metabolismo da gabapentina em humanos. A gabapentina não induz as enzimas oxidases hepáticas de função mista responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.

Eliminação

A gabapentina é eliminada somente por excreção renal sob a forma inalterada. A semivida de eliminação da gabapentina é independente da dose e tem uma duração média de 5 a 7 horas.

Em doentes idosos e em doentes com compromisso da função renal, a depuração plasmática da gabapentina está reduzida. A constante de eliminação, a depuração plasmática e a depuração renal da gabapentina são diretamente proporcionais à depuração da creatinina.

A gabapentina é removida do plasma por hemodiálise. Recomenda-se o ajuste da posologia em doentes com compromisso da função renal ou em doentes a fazer hemodiálise (ver secção 4.2).

A farmacocinética da gabapentina em crianças foi determinada em 50 indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre 1 mês e 12 anos. De um modo geral, as concentrações plasmáticas da gabapentina em crianças > 5 anos de idade são semelhantes às obtidas em adultos quando a dose foi calculada em mg/kg.

Num estudo farmacocinético em 24 indivíduos pediátricos saudáveis com idades compreendidas entre 1 mês e 48 meses, uma exposição aproximadamente 30% inferior (AUC), C_{max} inferior e maior depuração por peso corporal foram observadas em comparação com os dados disponíveis em crianças com mais de 5 anos.

Linearidade/não-linearidade

A biodisponibilidade da gabapentina (fração da dose absorvida) diminui com o aumento da dose, o que origina a não-linearidade dos parâmetros farmacocinéticos, que incluem o parâmetro da biodisponibilidade (F) por exemplo, Ae%, CL/F, Vd/F. Os parâmetros farmacocinéticos de eliminação (parâmetros farmacocinéticos que não incluam o F, como a CLr e o T1/2) são melhor descritos por uma farmacocinética linear. As concentrações plasmáticas da gabapentina, no estado estacionário são previsíveis a partir dos dados de administração única.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Carcinogénese

Durante 2 anos, adicionou-se 200, 600 e 2000 mg/kg/dia de gabapentina à dieta de ratinhos, e 250, 1000 e 2000 mg/kg/dia de gabapentina à dieta de ratos. Observou-se um aumento estatisticamente significativo, na incidência de tumores de células acinares pancreáticas apenas nos ratos machos e com a dose mais elevada. As concentrações plasmáticas máximas nos ratos com 2000 mg/kg/dia são 10 vezes superiores às concentrações plasmáticas nos humanos que receberam 3600 mg/dia. Os tumores de células acinares pancreáticas nos ratos machos são de baixo grau de malignidade, não afetaram a sobrevivência, não metastizaram nem invadiram os tecidos vizinhos e foram semelhantes aos observados nos controlos concorrentes. A importância dos tumores de células acinares pancreáticas nos ratos machos para o risco carcinogénico em humanos não está esclarecida.

Mutagénese

A gabapentina não demonstrou ter potencial genotóxico. A gabapentina não foi mutagénica nos testes habituais in vitro em bactérias ou células de mamíferos. A gabapentina não induziu aberrações cromossómicas estruturais em células de mamíferos in vitro ou in vivo, nem induziu a formação de micronúcleos na medula óssea de hamsters.

Diminuição da fertilidade

Não se observaram efeitos adversos na fertilidade ou reprodução, em ratos com doses até 2000 mg/kg (aproximadamente cinco vezes a dose diária máxima humana, com base em mg/m² da área de superfície corporal).

Teratogénese

Comparativamente com os controlos, a gabapentina não aumentou a incidência de malformações nas crias do ratinho, rato, ou coelho com doses até 50, 30 e 25 vezes, respetivamente, a dose humana diária de 3600 mg (quatro, cinco ou oito vezes, respetivamente, a dose diária humana com base em mg/m²).

Nos roedores, a gabapentina atrasou a ossificação do crânio, vértebras, membros anteriores e posteriores, o que é indicativo de atraso do crescimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando os ratinhos fêmea em gestação receberam doses orais de 1000 ou 3000 mg/kg/dia, durante a organogénese e em ratos com 2000 mg/kg antes e durante o acasalamento e ao longo da gestação. Estas doses equivalem a, aproximadamente, 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg, com base em mg/m².

Não se observaram efeitos nos ratinhos fêmea em gestação com 500 mg/kg/dia (aproximadamente 1/2 da dose humana diária com base em mg/m²).

Observaram-se aumentos na incidência de hidroureter e/ou hidronefrose nos ratos com 2000 mg/kg/dia num estudo da fertilidade e reprodução geral, com 1500 mg/kg/dia num estudo de teratologia, e com

500, 1000 e 2000 mg/kg/dia num estudo pré e pós-natal. A importância destes resultados não é conhecida, mas têm sido associados a atrasos do desenvolvimento. Estas doses são também, aproximadamente, 1 a 5 vezes a dose humana de 3600 mg com base em mg/m².

Num estudo de teratologia no coelho, um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação ocorreu em coelhas grávidas com 60, 300 e 1500 mg/kg/dia, durante a organogénese. Estas doses correspondem, aproximadamente, a 0,3 a 8 vezes a dose humana diária de 3600 mg, com base em mg/m². As margens de segurança são insuficientes para excluir o risco destes efeitos em humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cada comprimido revestido por película contém os seguintes excipientes: poloxâmico 407 (óxido de etileno e óxido de propileno), copovidona, amido de milho, estearato de magnésio.

Revestimento por película: Opadry branco YS-1-1-18111 (hidroxipropilcelulose, talco)

Agente de polimento: cera de candelila.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25 °C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PVDC/alumínio ou PVC/PVDC/alumínio.

Embalagens contendo 20, 30, 45, 50, 60, 84, 90, 100, 200, 500 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Laboratórios Pfizer, Lda.

Lagoas Park, Edifício 10

2740-271 Porto Salvo

Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neurontin, 600 mg, comprimidos revestidos por película:

2960680 – 50 comprimidos, 600 mg, blisters de PVC/ PE /PVDC/alumínio

5815881 – 60 comprimidos, 600 mg, blisters de PVC/ PE /PVDC/alumínio

Neurontin, 800 mg, comprimidos revestidos por película:

2960789 – 50 comprimidos, 800 mg, blisters de PVC/ PE /PVDC/alumínio

5815980 – 60 comprimidos, 600 mg, blisters de PVC/ PE /PVDC/alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 26/07/1999

Data da última renovação: 06/02/2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06/2019