

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Gabapentina Farmoz 100 mg cápsulas  
Gabapentina Farmoz 300 mg cápsulas  
Gabapentina Farmoz 400 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula de 100 mg contém 100 mg de gabapentina.  
Cada cápsula de 300 mg contém 300 mg de gabapentina.  
Cada cápsula de 400 mg contém 400 mg de gabapentina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada cápsula de 100 mg contém 14,25 mg de lactose (sob a forma monohidratada).  
Cada cápsula de 300 mg contém 42,75 mg de lactose (sob a forma monohidratada).  
Cada cápsula de 400 mg contém 57 mg de lactose (sob a forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Cápsula de 100 mg: cápsula verde claro e marfim  
Cápsula de 300 mg: cápsula verde escuro e branca  
Cápsula de 400 mg: cápsula verde e branca

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Epilepsia

Gabapentina está indicada 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).

Gabapentina está indicada 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

Gabapentina está indicada 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 prescritor 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 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 duas 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.

#### População pediátrica (crianças com idade igual ou superior a 6 anos)

A dose inicial deve variar entre 10 a 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 diárias divididas. 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 e para atingir 3600 mg/dia é de 3 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.

#### Utilização em idosos (idade superior a 65 anos)

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

### Utilização em doentes com disfunção renal

Recomenda-se o ajuste posológico em doentes com disfunção 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	150b-600
< 15c	150b-300

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

b Administrar 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 da 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 a 400 mg e, posteriormente, de 200 mg a 300 mg, após cada 4 horas de hemodiálise. Nos dias em que o doente não faz diálise, não deve haver tratamento com gabapentina.

Para doentes com disfunção 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 as cápsulas devem ser engolidas inteiras 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

#### 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.

#### 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, contra 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 a 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 e 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).

#### Crises epiléticas

Apesar de não haver evidência de crises de privação com gabapentina, a retirada súbita de anticonvulsivantes em doentes com epilepsia pode precipitar o estado 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 foi associado a tonturas e sonolência, o que pode aumentar a ocorrência de lesões acidentais (quedas). Após a comercialização foram também reportados efeitos como a confusão, perda de consciência, e a diminuição da capacidade mental. Por esta razão os doentes são aconselhados a terem precaução até estarem familiarizados com os efeitos da medicação.

#### Uso concomitante com opioides

Os doentes que requeiram tratamento concomitante com opioides devem ser cuidadosamente observados no que respeita a sintomas de depressão do sistema nervoso central (SNC), tais como sonolência, sedação e depressão respiratória. Nos doentes que utilizam gabapentina e morfina concomitantemente pode ocorrer um aumento na concentração de gabapentina. A dose de gabapentina ou opioides deve ser apropriadamente 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.

#### Utilização em doentes idosos (mais de 65 anos)

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 meses) 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

Na base de dados pós-comercialização foram reportados casos de abuso e dependência. Os doentes devem ser cuidadosamente avaliados no que diz respeito a história de abuso de medicamentos e observados relativamente ao abuso de gabapentina, como por exemplo comportamento de procura de fármacos, escalonamento de dose e desenvolvimento de tolerância.

#### Erupção cutânea associada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS)

Foram notificados casos graves, por vezes fatais, de reações de hipersensibilidade 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 notar 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 e sintomas.

#### 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.

Gabapentina Farmoz cápsulas contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência em lactase Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Foram reportados casos espontâneos e na literatura de depressão respiratória e/ou sedação associada ao uso de gabapentina e opioides. Nalguns destes casos, os autores consideram estes efeitos importantes na combinação de gabapentina com opioides, especialmente em 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 requerem 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 valpróico 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 depois da 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 de crescimento é causado por fatores genéticos, fatores sociais, pela epilepsia materna ou pela terapêutica antiepilética.

#### Risco relacionado com a gabapentina

Não existe informação adequada 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 se sobreponha, claramente, ao risco potencial para o feto.

Não se podem retirar conclusões definitivas sobre se a gabapentina está associada 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 que amamenta. A gabapentina só deve ser utilizada em mães que amamentam se os benefícios se sobrepuserem claramente aos riscos.

#### Fertilidade

Nos estudos em animais não foram observados efeitos 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 operar máquinas. Este facto é especialmente verdadeiro no início do tratamento e o após 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 sistema de órgãos e frequência: muito frequentes (>1/10); frequentes (>1/100, < 1/10); pouco frequentes (>1/1000, <1/100); raros (>1/10000, <1/1000); muito raros (<1/10000). 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), em itálico, na lista abaixo.

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

Sistema de Órgãos	Reações adversas medicamentosas
Infeções e infestações	
Muito frequentes	infecção vírica
Frequentes	pneumonia, infecção respiratória, infecção do trato urinário, infecção, otite média
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Frequentes	leucopenia
Frequência desconhecida	trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Pouco frequentes	reações alérgicas (ex. urticária)
Frequência desconhecida	síndrome de hipersensibilidade, uma reação sistêmica com uma apresentação variável que pode incluir febre, erupção cutânea, hepatite, linfadenopatia, eosinofilia, e por vezes outros sinais e sintomas.
	anafilaxia
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	anorexia, aumento do apetite
Pouco frequentes	hiperglicemia (mais frequentemente observado em doentes com diabetes)
	hipoglicemia (mais frequentemente observado em doentes com diabetes)
Raro	hiponatremia
Frequência desconhecida	
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	hostilidade, confusão e labilidade emocional, depressão, ansiedade, nervosismo, perturbações do pensamento
Pouco frequentes	agitação
Frequência desconhecida	alucinações
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, diminuição da capacidade

Raros	mental
Frequência desconhecida	Perda de consciência outras alterações do movimento (ex. coreoatetose, discinesia, distonia)
Afeções oculares	
Frequentes	alterações visuais tais como ambliopia, diplopia
Afeções do ouvido e do labirinto	
Frequentes	vertigem
Frequência desconhecida	acufeno
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
Frequência desconhecida	pancreatite
Afeções hepatobiliares	
Frequência desconhecida	hepatite, icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Frequentes	edema facial, púrpura mais frequentemente descrita como equimoses provocadas por traumatismo físico, exantema, prurido, acne
Frequência desconhecida	síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupção cutânea associada ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistêmicos (ver secção 4.4)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Frequentes	artralgia, mialgia, lombalgia, espasmos
Frequência desconhecida	rabdomiólise, mioclonia
Doenças renais e urinárias	
Frequência desconhecida	insuficiência renal aguda, incontinência
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Frequentes	impotência
Frequência desconhecida	hipertrofia mamária, ginecomastia, disfunção sexual (incluindo alterações da libido, alterações da ejaculação e

Perturbações gerais e alterações no local de administração	anorgasmia)
Muito frequentes	fadiga, febre
Frequentes	edema periférico, alteração da marcha, astenia, dor, mal-estar geral, síndrome gripal
Pouco frequentes	edema generalizado
Frequência desconhecida	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.
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	aumento da creatina fosfoquinase no sangue
Lesões e intoxicações	
Frequentes	lesões acidentais, fratura, abrasão
Pouco frequentes	quedas

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 hiperquinésia, 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.:

INFARMED, I.P.

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)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto: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 de 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 insuficiência 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: N03AX12

#### Mecanismo de ação

Em modelos animais de epilepsia a gabapentina rapidamente penetra no cérebro e previne convulsões. A gabapentina não tem afinidade para outros recetores GABAA ou GABAB, nem altera o metabolismo do GABA. Não se liga a recetores de outros neurotransmissores e não interage com canais de sódio. A gabapentina liga-se com grande afinidade à subunidade  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) dos canais de cálcio dependentes de voltagem e é proposto que a ligação a esta subunidade pode estar envolvida no efeito anticonvulsivo nos animais. Um screening alargado não sugere nenhum outro alvo para além da subunidade  $\alpha 2\delta$ .

Resultados obtidos em vários modelos pré-clínicos demonstram que a atividade farmacológica da gabapentina pode ser mediada através da ligação à subunidade  $\alpha 2\delta$ , reduzindo a libertação de neurotransmissores excitatórios em certas regiões do sistema nervoso central. Este mecanismo pode fundamentar a ação anticonvulsiva da gabapentina. A importância destas ações da gabapentina nos efeitos anticonvulsivantes em humanos ainda não está comprovada.

A gabapentina também demonstra eficácia em vários modelos pré-clínicos de dor em animais. A ligação específica da gabapentina à subunidade  $\alpha 2\delta$  parece resultar em diferentes ações que podem levar à atividade analgésica em modelos animais. A atividade analgésica da gabapentina tanto pode ocorrer na medula espinal como noutras regiões cerebrais através de interações com vias descendentes inibitórias da dor. A relevância destes resultados pré-clínicos para a atividade clínica em 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 idades de 3-5 e 6-12 anos).

Os dados desta análise post-hoc adicional estão sumarizados 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 de gabapentina terem variado entre 2 µg/ml e 20 µg/ml, estas concentrações não foram preditivas da 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 <sub>máx</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T <sub>máx</sub> (horas)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T <sub>1/2</sub> (horas)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (µg.h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C<sub>máx</sub> = Concentração plasmática máxima em estado estacionário

T<sub>máx</sub> = Tempo para C<sub>máx</sub>

T<sub>1/2</sub> = 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 cefalo-raquidiano (LCR) são cerca de 20% das correspondentes concentrações plasmáticas mínimas em estado estacionário. A gabapentina está presente no leite materno das mulheres que amamentam.

#### 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 disfunção 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 por 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<sub>max</sub> 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 incluem o F, como a CL<sub>r</sub> e o T<sub>1/2</sub>) são melhor descritos por uma farmacocinética linear. As concentrações plasmáticas da gabapentina, no estado estacionário são previsíveis a partir dos dados da toma 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>).

Nos roedores, a gabapentina atrasou a ossificação do crânio, vértebras, membros anteriores e posteriores, o que é indicativo de atraso de crescimento fetal. Estes efeitos ocorreram quando as ratinhas grávidas receberam doses orais de 1000 ou 3000 mg/kg/dia, durante a organogénese e em ratos fêmea com 500, 1000 ou 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/m<sup>2</sup>.

Não se observaram efeitos nas ratinhas grávidas com 500 mg/kg/dia (aproximadamente ½ da dose humana diária com base em mg/m<sup>2</sup>).

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 peri 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/m<sup>2</sup>.

Num estudo de teratologia no coelho, ocorreu um aumento na incidência de perda fetal pós-implantação com doses de 60, 300 e 1500 mg/kg/dia, durante a organogénese. Estas doses correspondem a, aproximadamente, ¼ a 8 vezes a dose humana diária de 3600 mg, com base em mg/m<sup>2</sup>.

## 6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Cada cápsula contém os seguintes excipientes:

Lactose monohidratada

Amido de milho

Talco

O corpo da cápsula de 100 mg (n° 3) contém:

Amarelo de quinolona (E104)

Indigo Carmim (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Gelatina

O corpo da cápsula de 300 mg (n° 0) contém:

Óxido de ferro amarelo (E172)

Indigo Carmim (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

O corpo da cápsula de 400 mg (n° 0) contém:

Óxido de ferro amarelo (E172)

Indigo Carmim (E132)

Dióxido de titânio (E171)

Gelatina

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

## 6.3 Prazo de validade

4 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação.

Não conservar acima de 30 °C. De modo a proteger da luz e da humidade, conservar na embalagem de origem.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PVDC/Alu.

As apresentações são:

100 mg: 20, 50, 60, 90, 100 ou 500 cápsulas

300 mg, 400 mg: 30, 50, 60, 90, 100 ou 500 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

FARMOZ – Sociedade Técnico Medicinal, S.A.  
Rua da Tapada Grande, n.º 2  
Abrunheira  
2710-089 Sintra  
Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Embalagens com 20 cápsulas doseadas a 100 mg – Registo nº 3847696  
Embalagens com 60 cápsulas doseadas a 100 mg – Registo nº 3847795  
Embalagens com 60 cápsulas doseadas a 300 mg – Registo nº 3847894  
Embalagens com 60 cápsulas doseadas a 400 mg – Registo nº 3847993

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

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO