



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

# ***PRESCRIÇÃO OFF-LABEL DA GABAPENTINA***

**Maria Mira Santana Marques**

Dissertação para a obtenção do grau de mestre em  
Ciências Farmacêuticas

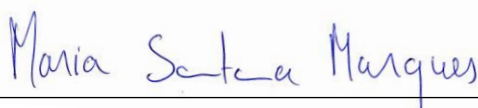
Trabalho efetuado sob a orientação de:  
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2020

# ***PRESCRIÇÃO OFF-LABEL DA GABAPENTINA***

## **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



Handwritten signature of Maria Mira Santana Marques in blue ink, positioned above a horizontal line.

(Maria Mira Santana Marques)

**Copyright © 2020** Maria Mira Santana Marques

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Um ciclo de cinco anos marcantes na minha vida que termina com a realização deste trabalho e não podia estar mais nostálgica! Um percurso marcado por muitos altos e com alguns baixos, respetivamente comemorados e superados com a ajuda de todos aqueles que estiveram presentes.

Em especial um agradecimento a todos os que fizeram tudo isto valer a pena.

A todo o meu núcleo familiar, obrigada! Aos meus queridos pais e irmãos, sou vos eternamente grata!

Aos meus colegas de casa, Márcia e André, à Filipa, às minhas amigas “baldas” Bia, Bianca e Margarida que foram essenciais e que estiveram sempre lá!

À Mary, por todos os telefonemas e todas as horas de companhia quando mais precisava!

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Serralheiro, por ser uma excelente professora e pessoa! E claro, pelo esforço e dedicação em auxiliar-me na escrita desta monografia!

Às restantes pessoas que de alguma forma fizeram parte deste percurso e deixaram uma marca própria.

Grata por vos ter na minha vida!

## Resumo

A utilização *off-label* de fármacos é uma prática habitual a nível mundial. Esta define-se como uma utilização de medicamentos em indicações terapêuticas diferentes daquelas para os quais obtiveram aprovação pelas autoridades reguladoras aquando da sua autorização de introdução no mercado.

Apresenta maior prevalência nas áreas de pediatria e psiquiatria, uma vez que estes demonstram ser os grupos mais restritos em termos de aplicação de terapêuticas farmacológicas. Em particular, na psiquiatria parece ser recorrente a prescrição em regime *off-label* da classe farmacoterapêutica anticonvulsivante.

A gabapentina enquadra-se nessa classe, demonstrando ser um fármaco aplicado em diferentes condições patológicas que envolvem o sistema nervoso. Numa fase inicial, esta molécula foi unicamente autorizada para doentes com epilepsia, tendo como principal objetivo o controlo adequado das suas crises. Com o decorrer dos anos, tal como a ciência, a experiência profissional de médicos psiquiatras e neurologistas também evoluiu, fazendo com que a gabapentina começasse a ser utilizada para outras patologias, como é o caso da ansiedade, depressão e distúrbios bipolares.

Esta molécula evidenciou ser uma alternativa válida às terapêuticas que já não demonstravam ter efeitos benéficos para estas patologias, constituindo igualmente uma opção na abordagem farmacológica da dor, permitindo contornar uma das classes farmacológicas que maior habituação causa, os opióides.

Tal como a gabapentina, existem outros fármacos que são prescritos em modo *off-label*, sendo este um tema controverso pelas consequências que poderá ter ao nível da saúde dos doentes e da sociedade em geral, frequentemente descurado tanto pela comunidade científica como pela indústria farmacêutica.

**Palavras-chaves:** Uso *off-label* de fármacos; Gabapentina; Anticonvulsivantes.

## **Abstract**

The *off-label* use of drugs is a common practice worldwide. This is defined as the use of medication different from the therapeutic indications obtained by the regulation authorities when it was attributed marketing authorization.

It presents a higher prevalence on the areas of pediatrics and psychiatry, since these are the most restricted groups when it comes to usage of pharmacological therapeutics. In particular, the pharmacotherapeutic class of anticonvulsants are often prescribed as *an off-label* regimen.

Gabapentin fits in this class, proving to be drug applied in different pathological conditions that involve the nervous system. In the initial phase, this molecule was only authorized for patients with epilepsy, having as the main therapeutic goal the adequate control of seizures. Over the years, likewise science, the professional experience of psychiatrics and neurologists also developed. As a result, gabapentin started to be used for other pathologies, such as anxiety, depression and bipolar disorder.

This molecule proved to be a valid alternative for therapeutics that no longer demonstrated beneficial effects for these pathologies. In addition, it was established as another option to approach pain pharmacological treatment, allowing to circumvent one of the pharmacologic classes that causes dependency the most, the opioids.

Just like gabapentin, there are other prescribed drugs in *off-label* mode. It is a controversial topic due to the consequences that might have both in patients' and in general society's health, often being neglected by the scientific community and the pharmaceutical industry.

**Keyword:** Off-label drug use; Gabapentin; Anticonvulsants.

# Índice Geral

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract .....	iv
Índice Geral.....	v
Índice de tabelas.....	vi
Índice de figuras.....	vi
Lista de abreviaturas.....	vii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivo .....	3
1.2. Metodologia.....	3
2. Processo de desenvolvimento do medicamento.....	4
3. Uso <i>off-label</i> de fármacos.....	7
3.1. Caracterização e aplicação .....	7
3.2. Dados gerais/específicos do uso <i>off-label</i> de fármacos .....	9
4. Gabapentina.....	11
4.1. Contextualização Histórica.....	11
4.3. Indicações terapêuticas .....	18
4.3.1. Epilepsia .....	19
4.3.2. Dor neuropática .....	21
4.4. Caracterização da utilização <i>off-label</i> da gabapentina .....	23
4.5. Abuso/dependência da gabapentina .....	36
5. Complemento à pesquisa bibliográfica.....	38
6. Reflexão sobre o “uso <i>off-label</i> da gabapentina”.....	43
7. Conclusão .....	45
8. Referências Bibliográficas .....	47

## **Índice de tabelas**

Tabela 4.1 – Parâmetros farmacocinéticos da gabapentina. ....	17
Tabela 4.2 – Indicações terapêuticas autorizadas para a gabapentina em diferentes regiões geográficas. ....	19

## **Índice de figuras**

Figura 4.1 – Fórmula molecular da gabapentina. ....	13
Figura 4.2 – Mecanismo de ação da gabapentina no corpo humano. ....	15
Figura 4.3 – Classificação das crises epiléticas. ....	20
Figura 4.4 – Número de reações adversas associadas ao abuso/dependência da gabapentina.....	36

## Lista de abreviaturas

AIM- Autorização de introdução no mercado

AINEs- Anti-inflamatórios não esteroides

AUC- Área sobre a curva

CHUC- Centro Hospitalar Universitário de Coimbra

CHUCB- Centro Hospitalar Universitário de Castelo Branco

CLr- Clearance renal

Cmax- Concentração máxima

DL<sub>50</sub>- Dose letal média

EMA- Agência Europeia de Medicamento

EUA- Estados Unidos da América

FDA- *Food and Drug Administration*

FI- Folheto informativo

INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

GABA- Ácido gama-aminobutírico

NICE- *National Institute for Clinical Excellence*

NMDA- N-metil-d-aspartato

POC- Perturbação obsessiva compulsiva

RAM- Reações adversas ao medicamento

RCM- Resumo das características do medicamento

SNC- Sistema nervoso central

TD<sub>L0</sub>- Dose mínima tóxica observada

tmax- Tempo máximo

t<sub>1/2</sub>- Tempo de meia-vida

UE- União Europeia

ULSCB- Unidade Local de Saúde de Castelo Branco

## 1. Introdução

Um medicamento para ser introduzido no mercado tem de ser autorizado pelas autoridades reguladoras, que a nível europeu assumem essas funções através da Agência Europeia de Medicamentos (EMA). A Autorização de Introdução no Mercado (AIM) é concedida com base na avaliação de ensaios clínicos para as indicações terapêuticas propostas pela indústria farmacêutica. A partir do momento em que o medicamento obtém a AIM está subjacente que apresenta qualidade, eficácia e segurança.(1) Caso a nível nacional se queira implementar a utilização de um medicamento, é necessária uma avaliação em termos farmacológicos e económicos pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (vulgarmente designada por Infarmed) e comparar com a terapêutica utilizada para as mesmas indicações terapêuticas já existente no mercado português.(2)

No Resumo das Características do Medicamento (RCM) vêm demonstradas as três propriedades atrás mencionadas e as indicações terapêuticas do medicamento, bem como as vias de administração, doses, posologias e subgrupos populacionais com vista a orientar os profissionais de saúde para o uso correto e racional do medicamento.(1) Com o passar do tempo e com a prática clínica, em alguns casos, existe um desenvolvimento no uso do medicamento, levando à sua aplicação em indicações terapêuticas para as quais não foi autorizado. Neste contexto não é garantida a qualidade, eficácia e segurança aquando da sua AIM (3), esta prática designa-se por prescrição *off-label*, caracterizando-se pela reduzida evidência científica da aplicação do fármaco em diferentes condições para o qual não foi autorizado. Curiosamente, embora seja uma utilização que não está aprovada pelas autoridades reguladoras, é considerada frequente nos dias de hoje.(3)

Os motivos para esta prática são vários, como a inexistência de alternativas terapêuticas, a ausência de melhorias com a terapêutica disponível na clínica e, para além destes fatores relacionados com a terapêutica, há outros de índole económica e regulamentar. De facto, a existência de um longo período temporal para a avaliação técnico-científica por parte das autoridades regulamentares aliado ao investimento significativo da indústria farmacêutica necessário para suportar os estudos subjacentes à aplicação clínica de um medicamento suscita uma perspetiva pouco favorável quanto ao

eventual retorno financeiro, condicionando o pedido de aprovação de novas indicações para um medicamento já aprovado e instituído no mercado.(1)

A prescrição *off-label* como não tem aprovação pelas autoridades regulamentares poderá trazer tanto benefícios como riscos, pois o suporte científico é insuficiente para sustentar esta prática colocando em causa a sua eficácia e segurança. Como se desconhece os efeitos que esta utilização pode causar, existe uma maior probabilidade de ocorrerem reações adversas ao medicamento (RAM) comparativamente à prática corrente quando o fármaco apresenta AIM. Logo, é necessário haver um cuidado especial por parte do médico na medida em que deverá recorrer à prescrição *off-label* só quando não há alternativa à terapêutica *on-label* ou se houver artigos científicos, ou estudos concisos que comprovem que o medicamento é seguro e eficaz na aplicação clínica em questão. Sempre que se recorre a este método, é necessário informar o doente do porquê de ser uma prescrição *off-label*, solicitando o respetivo consentimento informado.(4)

A ampla e contínua evolução científica no campo do medicamento permitiu a descoberta e atribuição de novos efeitos farmacológicos em algumas classes farmacoterapêuticas, ditando assim uma aplicação clínica mais abrangente e global.(2) De facto, com o passar dos anos, verifica-se que vários medicamentos foram autorizados para indicações/patologias para as quais não estavam inicialmente aprovados. São alguns os exemplos descritos na literatura, como o caso do propranolol que começou unicamente por ser utilizado como anti-hipertensor (2), mas que hoje em dia, no seu RCM, para além desta indicação terapêutica também está autorizado para o tremor essencial, profilaxia da enxaqueca, tratamento do feocromocitoma, controlo da hipertensão essencial e renal, tratamento da angina de peito, profilaxia a longo prazo após recuperação do enfarte agudo do miocárdio, controlo da maioria das arritmias cardíacas, adjuvante do tratamento da tireotoxicose e crises tireotóxicas e, finalmente, para o tratamento da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.(6)

Neste caso assistiu-se a uma ampliação da utilização deste medicamento. O propranolol foi um dos muitos fármacos que conseguiu ultrapassar um dos principais problemas referentes à sua aprovação, ou seja, a indústria farmacêutica que o desenvolvia teve interesse em investigar as diferentes aplicações o que conduziu à sua aprovação, deixando de ser utilizado em regime de *off-label*.

Em suma, para que este tema não fosse controverso e se tornasse numa prática mais segura dever-se-iam aplicar soluções, desde haver uma lista com os diferentes

fármacos aplicados *off-label* com evidência científica, sendo atualizada e apoiada pelos diferentes estados membros europeus, e também a nível nacional haver um comité de avaliação das prescrições *off-label* mais recorrentes em Portugal, promovendo uma farmacovigilância mais ativa neste campo com vista a minorar as reações adversas.(7)

### **1.1. Objetivo**

Esta monografia foi desenvolvida com base num fármaco pertencente à classe dos anticonvulsivantes amplamente descrito na literatura. Assim, far-se-á uma abordagem do desenvolvimento do mesmo, ou seja, em quais patologias existe evidência de prescrição *off-label* e de que modo esta pode influenciar a sua utilização pelos profissionais de saúde. Este trabalho tem como objetivo demonstrar que a utilização *off-label* de medicamentos constitui atualmente uma prática clínica controversa, ilustrando-o através do exemplo particular da gabapentina.

Para além da revisão bibliográfica do tema, foi elaborado um pequeno trabalho de campo através da realização de um inquérito em formato de entrevista a um conjunto de médicos neurologistas e psiquiatras com o intuito de obter uma perspetiva mais real e abrangente sobre a utilização *off-label* deste fármaco em Portugal.

### **1.2. Metodologia**

Para a realização desta monografia foi efetuada uma pesquisa bibliográfica que teve como base a procura de artigos nas plataformas científicas *PubMed* e *Sciencedirect*, recorrendo-se aos termos “*off-label use*”, “*off-label use of gabapentin*” e “*gabapentin*”. Para além destes meios científicos, recorreu-se ao livro *Stahl’s* e também a *websites* oficiais de autoridades reguladoras do medicamento como o *Infarmed*, a *EMA* e a *Food and Drug Administration (FDA)*. Esta recolha de dados proporcionou a obtenção de informação correspondente ao espaço temporal de 1997 a 2020.

## 2. Processo de desenvolvimento do medicamento

A origem do medicamento tem por detrás um longo, complexo, rigoroso e dispendioso processo até chegar a estar disponível no mercado. Atualmente, a investigação de um fármaco pode ser efetuada em laboratórios universitários, por companhias biotecnológicas ou indústrias farmacêuticas. Considera-se essencial serem estudadas várias moléculas ao mesmo tempo, pois apenas uma em cada oito moléculas finaliza o processo de ensaios clínicos, sendo posteriormente aprovada para ser comercializada. Este facto deve-se aos reduzidos níveis de segurança, cinética e potência da molécula. Logo, o processo de descoberta e desenvolvimento de um fármaco não pode ser considerado simples.(8)

A descoberta e o desenvolvimento de uma nova molécula é um processo constituído por várias etapas, desde que inclui a fase de investigação, de desenvolvimento clínico e de aprovação, até chegar ao mercado.(8)

Inicialmente, existe um processo de descoberta considerado gradual onde é elaborada uma pesquisa por moléculas que, à primeira vista, demonstrem atividade e que tenham relação entre a sua estrutura química e atividade biológica. Segue-se a fase de seleção das moléculas que demonstraram melhor desempenho, sendo otimizadas as suas propriedades físicas e químicas tais como, seletividade e potência. Nesta fase são identificadas uma ou mais moléculas que apresentaram atividade e seletividade *in vitro* e que demonstrem a primeira atividade *in vivo*. Posteriormente existe uma otimização tanto a nível *in vitro* como *in vivo* em termos de propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas, para assim se poder considerar uma ou mais moléculas candidatas aos testes pré-clínicos. Primeiramente, avalia-se o perfil biológico das moléculas através de testes toxicológicos, que não abrangem as boas práticas em laboratório, e também a relação farmacocinética/farmacodinâmica em modelos animais. Seguidamente são realizadas estimativas para verificar se estas moléculas poderão chegar a ser comercializadas, ou não. As moléculas ao apresentar alvos terapêuticos definidos passam assim para a etapa seguinte denominada de desenvolvimento pré-clínico.(9)

Deste modo, inicia-se a etapa de desenvolvimento das moléculas que inclui os testes pré-clínicos, tendo como principal objetivo assegurar o perfil de segurança destas e assim limitar os riscos das suas utilizações em humanos nos ensaios clínicos. Esta etapa é caracterizada pelas boas práticas em laboratório, incluindo testes toxicológicos,

testes farmacocinéticos e testes farmacodinâmicos onde se analisa a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco em dois tipos de espécies animais não humanas. O desenvolvimento pré-clínico necessita de ser uma etapa onde se delinea o esquema terapêutico seguro para ser aplicado em humanos: identifica-se qual o órgão alvo que poderá despoletar risco de toxicidade, verifica-se se uma eventual toxicidade poderá ser reversível e por fim quais os parâmetros de segurança para a monitorização clínica. A conclusão desta etapa com sucesso, permite que as moléculas que demonstraram atividade positiva, transitem para o nível seguinte que inclui os ensaios clínicos.(9)

Os ensaios clínicos são considerados estudos elaborados em humanos com vista a investigar os benefícios e riscos de um futuro medicamento no corpo humano. Esta etapa é caracterizada por três fases que necessitam de apresentar resultados para serem validados pelos órgãos reguladores e assim passar-se à fase seguinte.

- FASE I

Esta fase apresenta um grupo de aproximadamente 100 voluntários saudáveis que são submetidos ao fármaco. Caracteriza-se por ser a fase que avalia principalmente se os fármacos que até então foram estudados demonstram ser seguros para o ser humano. Avaliam-se perfis farmacodinâmicos e farmacocinéticos para definir qual a dose a aplicar na próxima fase. (9)

- FASE II

Nesta fase, a amostra poderá ir de 100 a 300 voluntários portadores de doença, sendo estes divididos em dois grupos, um grupo que toma o fármaco e outro que toma a substância inativa, ou seja, o placebo. A partir destes dois grupos são elaborados ensaios clínicos duplo-cegos, em que nem os voluntários nem os investigadores têm acesso a informação sobre qual foi o grupo que recebeu o fármaco e o placebo, para assim verificar as vantagens da molécula.

A Fase II avalia a segurança e eficácia do fármaco, podendo ser dividida em Fase IIA e IIB. (9)

- ✓ Fase IIA: (não essenciais) estudos realizados com o objetivo de explorar a eficácia clínica, farmacodinâmica e atividade biológica;
- ✓ Fase IIB: variam consoante a dose definida tendo como objetivo demonstrar a eficácia no voluntário.

- FASE III

A Fase III é considerada a etapa que tem mais encargos financeiros de todo o processo de descoberta e desenvolvimento do fármaco, pois pode ser elaborada em diferentes pontos do mundo englobando uma grande amostra de voluntários. O objetivo desta Fase consiste em demonstrar que o fármaco apresenta evidência significativa de segurança e eficácia necessária para a sua aprovação.(9)

Por fim, é elaborado o processo de entrega da documentação que contém toda a informação sobre o medicamento às autoridades competentes, como os estudos que se fazem após o mesmo ser aprovado e comercializado. No caso de se querer introduzir o fármaco no mercado português a autoridade responsável por atribuir a AIM é o Infarmed, mas se esta autorização for a nível europeu quem concede este título é a EMA. Estas duas entidades têm o dever de assegurar a segurança, eficácia e qualidade do medicamento. (10-12)

Após isto, são efetuados ensaios clínicos como forma de farmacovigilância contínua, otimizando a utilização do medicamento tanto a nível de segurança como de eficácia aquando da prática clínica. A partir destes avalia-se a existência de outras indicações terapêuticas para além daquelas que foram autorizadas, pois quando o medicamento é submetido a AIM o conhecimento sobre as mesmas é reduzido.(10-12)

### 3. Uso *off-label* de fármacos

#### 3.1. Caracterização e aplicação

A utilização do medicamento mais recorrente é apelidada de *on-label*, isto significa que, após a obtenção da AIM, pode ser dispensado para as indicações terapêuticas aprovadas pelas autoridades reguladoras.(4)

Ao longo dos tempos tem-se vindo a verificar que esta prática está a sofrer alterações. Alguns medicamentos que foram autorizados para determinadas indicações terapêuticas têm vindo a ser usados para outras finalidades patológicas podendo englobar de igual modo, vias de administração, doses, posologias ou população-alvo distintas daquelas que constam no seu RCM original ou Folheto Informativo (FI).(3) Esta prática é mais observada em meio hospitalar, sendo transversal às diferentes especialidades médicas. A pediatria é a especialidade em que se observa um maior número de prescrições nestes termos, seguindo-se a oncologia e a psiquiatria.(3)

A esta utilização dá-se o nome de *off-label*. A EMA através da *guideline* relativa às *Good Pharmacovigilance Practices* refere que a utilização *off-label* é intencional para fins terapêuticos que não estão de acordo com a AIM.(7)(12)

O uso *off-label* está referenciado como tendo dois tipos de prescrições. Um deles define-se como o uso do medicamento para indicações terapêuticas para as quais não foi autorizado. O outro é caracterizado pela utilização do medicamento nas indicações terapêuticas para que foi autorizado, mas com especificações distintas das aprovadas, como por exemplo, doses diferentes.(2) Na União Europeia (UE) não há uma estrutura reguladora para o uso do medicamento *off-label*, isto é, não existe proibição por parte da UE no ato da prescrição do fármaco fora da AIM e cada estado membro gere esta prática de forma individual.(13)

Através da Circular Informativa n.º 182/CD/100.20.200 de 27/12/2018 referente a um fármaco em particular, pode-se perceber a posição do médico aquando da prescrição *off-label*. Nesta circular correspondente à somazina, fármaco que pode ser aplicado na fibromialgia, refere que o médico prescritor é o único responsável pela prática *off-label*, não regulando a terapêutica que cada médico prescreve, sendo este o que toma iniciativa e liberdade para a prescrição, seja ela *on-label* ou não para cada doente.(14) Atualmente, a prescrição de terapêuticas *off-label* é uma prática comum frequentemente baseada na falha de uma terapêutica *standard* ou na inexistência de

alternativas/opções terapêuticas para uma determinada doença, sendo considerada uma estratégia com uma dinâmica mais flexível.(14)(15)

Quando o médico prescreve fármacos *off-label* tem de ter em atenção se há evidência científica suficiente que suporte esta decisão, pois é importante observar o risco-benefício que outrora não foi estudado. Muitas vezes torna-se complicado para este avaliar toda a informação a que tem acesso e, portanto, dependendo do país, poderão não estar disponíveis dados suficientemente organizados para obter um bom apoio na sua decisão. O médico ao não conseguir reunir alguma informação, como artigos científicos, estudos laboratoriais e ensaios clínicos, poderá pôr em risco a saúde do paciente, bem como a sua carteira profissional, pois se o doente demonstrar efeitos adversos ao medicamento é o médico que tem de ser responsabilizado por tal. Estes efeitos muitas vezes não se encontram descritos na evidência científica, devido à predominância de resultados positivos na maior parte dos estudos associados ao uso *off-label*. Para tal ser mais controlado e organizado, hoje em dia, de acordo com a Diretiva 2010/84/UE, as reações adversas que ocorrem e não se encontram descritas aquando da AIM do medicamento, têm de ser necessariamente registadas e posteriormente analisadas pelo sistema de farmacovigilância.(16) No ato da prescrição, o médico tem de informar e explicar ao doente que se trata de uma medicação em regime de utilização *off-label* para assim se consumir o ato de consentimento informado.(13)(4)

O farmacêutico também tem um papel importantíssimo quando o médico prescreve algum fármaco. É-lhe conferida a responsabilidade profissional de assegurar que existe o bom uso do medicamento e que este se aplica adequadamente ao doente em questão, não constituindo um risco para a saúde do mesmo. Os farmacêuticos analisam e conferem se a terapêutica se adequa, se há interações farmacológicas e se poderá haver reações adversas. Quando o médico prescreve um fármaco *off-label*, o farmacêutico para o poder dispensar tem de pedir autorização a um comité próprio do hospital que avalia caso a caso e analisa se a terapêutica é adequada à situação em causa. Caso seja necessário a preparação de uma formulação magistral de um fármaco para uso *off-label* (tal qual como na preparação de um fármaco de uso corrente) é da responsabilidade do farmacêutico averiguar se o procedimento foi bem efetuado.(17)

O uso *off-label* de fármacos não depende só do médico e do farmacêutico, mas também das indústrias farmacêuticas e autoridades reguladoras. Isto é, recorre-se a esta prática pelo facto de as indústrias farmacêuticas serem frequentemente confrontadas

com um encargo financeiro muito elevado e escassez de recursos para a realização de ensaios clínicos, condicionando assim o processo de investigação e desenvolvimento de novos fármacos. Estas entidades caso já tenham um fármaco autorizado e disponível no mercado também podem manifestar desinteresse em desenvolver as suas indicações terapêuticas, principalmente em medicamentos antigos com reduzida margem comercial.(12)

Por outro lado, existem os problemas éticos que podem impossibilitar de alguma forma a realização de ensaios clínicos com subgrupos populacionais específicos, como é o caso de crianças, grávidas e idosos.(12)

De uma maneira geral, esta prática surge devido a novos tratamentos estarem a ser desenvolvidos em algumas especialidades médicas muito mais rapidamente do que as mudanças nas respetivas AIM.(3)

### **3.2. Dados gerais/específicos do uso *off-label* de fármacos**

A nível global e na atualidade não há uma percentagem ou estatística concretas de qual será o uso *off-label* de fármacos em adultos e crianças. Diversas fontes bibliográficas fornecem uma estimativa daquilo que é o reflexo nos países mais populosos, como os Estados Unidos da América (EUA), em que a percentagem de prescrições *off-label* em adultos, no ano de 2001, rondava os 20% e na Austrália em 2006 aproximava-se dos 40% em indivíduos adultos, atingindo os 90% em crianças, segundo estudos efetuados.(18)(19)

Muitos dos ensaios realizados sobre o uso *off-label* são restritos em termos de dados estatísticos, sendo estes baseados num determinado hospital, numa amostra de população bem definida ou, então, sustentados numa especialidade clínica.

No caso do estudo dos EUA, observou-se que 73% das prescrições *off-label* eram efetuadas com base numa fraca evidência científica e que a classe de fármacos mais prescrita era a dos anticonvulsivantes (46%).(18)

Num outro ensaio conduzido no período que medeia entre o ano de 2005 e 2009, no Canadá, observou-se uma percentagem de 11% de prescrição *off-label* e 79% dessas prescrições foram efetuadas com fraca evidência científica. Mais uma vez, os fármacos com maior número de prescrições estão associados a disfunções do sistema nervoso (26,3%) e a classe mais prescrita foi a dos anticonvulsivantes (66,6%).(20)

Apesar de por vezes a prescrição *off-label* não ser feita com base em evidência científica robusta, há casos onde está provado este uso como sendo necessário e com a capacidade de fazer toda a diferença sob o ponto de vista clínico.(4)

Para além dos dois estudos falados anteriormente, destacou-se outro onde se comparou a utilização *off-label* de 25 medicamentos diferentes com a terapêutica utilizada usualmente em certas patologias.(21) Observou-se que nem sempre o uso da terapêutica habitual é a melhor opção, tendo-se verificado que o uso *off-label* tinha mais efeitos favoráveis comparativamente à aplicação *on-label*. Vários são os exemplos, como o diltiazem que apresenta tanta eficácia como a terapêutica habitualmente utilizada para fissuras anais crónicas (nitroglicerina). O caso do misoprostol que apesar de não apresentar um número considerável de estudos para ser autorizado na indução do parto, demonstra ser menos dispendioso e com a eficácia devida, comparativamente com a oxitocina e a dinoprostona.(21)

Na Europa, mais precisamente em França, estima-se que a prescrição *off-label* ronda os 15-20% das prescrições médicas e a maior percentagem verifica-se na área da oncologia.(22)

Já em Espanha, num hospital de Múrcia, entre o ano de 2009 e 2014 registaram-se aproximadamente 800 pedidos de utilização *off-label*, onde 88,1% desses pedidos foram autorizados. A maior taxa de utilização *off-label* efetiva foi no serviço de pediatria. (23)

Em Portugal, a informação sobre este tema é escassa, mas em 2014 no hospital de Coimbra fez-se um levantamento de prescrições com justificação clínica, verificando-se que dentro de um universo de 1650 prescrições consideradas, cerca de 245 correspondiam a prescrições *off-label*.(24)

De acordo com a literatura disponível, tem-se a perceção de que o uso *off-label* é crescente e comum em diferentes zonas do mundo. Cada país regula e adequa esta prática com base em diferentes parâmetros como leis, *guidelines* de boas práticas ou até mesmo pela experiência médica. Perante estas diferentes posições sobre o uso *off-label* cada país, cada continente, poderá ter determinados fármacos autorizados para certas indicações terapêuticas que outros não têm. Podendo então, o uso *off-label* desses fármacos ser praticado na Europa, mas não nos EUA, e vice-versa.(17)

## 4. Gabapentina

### 4.1. Contextualização Histórica

A gabapentina pertence à classe farmacológica dos anticonvulsivantes, ou seja, é prescrita para o tratamento da epilepsia que consiste numa perturbação neurológica tendo como principal característica fisiopatológica a ocorrência espontânea de convulsões. Este fármaco foi autorizado pela FDA em 1993 como terapêutica para a epilepsia controlando assim os episódios de convulsões com ou sem generalização secundária em doentes com idade superior aos 12 anos.(25)

Em 1996 foi publicado o primeiro ensaio clínico que avaliou a eficácia da gabapentina para a dor neuropática, tendo sido demonstrada a sua ação analgésica associada a reduzidos efeitos adversos e baixa toxicidade.(26)

A nível nacional, só nesse mesmo ano é que o Infarmed autorizou o uso da gabapentina para a epilepsia como terapêutica adjuvante para crianças com 6 ou mais anos ou em monoterapia para crianças com 12 anos.(27)

Mais tarde, no ano 2000, a FDA autorizou a utilização da gabapentina para as convulsões em crianças entre os 3 e os 12 anos (28), sendo igualmente divulgado, através do *National Institute for Health Care Management*, que a gabapentina foi, de entre os anticonvulsivantes disponíveis no mercado, o mais vendido.(28) Curiosamente, em 2017, a gabapentina encontrava-se na sétima posição dos fármacos mais prescritos nos EUA.(28) Verificou-se que este fármaco não foi prescrito só como anticonvulsivante, pois foram muitos os estudos publicados com o fim de demonstrar a utilização *off-label* da gabapentina em distúrbios psiquiátricos e na dor crónica, como por exemplo na dor neuropática, polineuropatias entre outras.(29) Estes ensaios, na sua maioria, eram *case studies* ou *open-label*, não oferecendo evidência científica suficiente.(29)

Posto isto, em 2001, dados relativos aos EUA revelam que cerca de 83-95% das prescrições de gabapentina foram para outras indicações terapêuticas que não as convulsões.(30) Houve então, evidência científica para que em 2002 este fármaco fosse autorizado pela FDA para ser aplicado no tratamento da neuralgia/nevralgia pós-herpética, pois apresentava propriedades analgésicas.(30) Não obteve uma autorização para a dor neuropática generalizada, pois as autoridades competentes consideraram não

existir uma robusta evidência científica que englobasse, numa maior extensão, o modo como o fármaco atuava nesta patologia. Apesar de se assistir ao alargamento da utilização inicial da gabapentina ainda era predominante o uso *off-label*. Com efeito, tendo em conta que o seu mecanismo de ação não era totalmente conhecido e não demonstrava potencial de abuso, era utilizada por exemplo para o tratamento de distúrbios bipolares, insónia, dependência de drogas e álcool, neuropatia diabética, entre outros, denotando-se que o segundo uso mais comum da gabapentina era para distúrbios psiquiátricos.(30)(31)

Em 2004 a patente do Neurontin® (nome comercial da gabapentina), comercializado pela indústria farmacêutica *Pfizer*, expirou e a gabapentina começou a ser comercializada como genérico.(30) A EMA em 2006 autorizou a aplicação clínica da gabapentina para a epilepsia e para alguns tipos de dor neuropática, e em Inglaterra, a *UK National Institute for Clinical Excellence* (NICE) recomendou-a como primeira linha de tratamento da dor neuropática.(32)

Ao longo dos anos, a utilização da gabapentina aumentou nos EUA, pelo que se pode comprovar através de um aumento de prescrições na ordem dos 64% entre o ano de 2012 e 2016.(30) Este aumento significativo da prescrição da gabapentina, teve como base a necessidade da diminuição da utilização de opióides para o alívio da dor crónica, uma vez que esta era considerada uma classe de fármacos com potencial de abuso. Por outro lado, uma possível explicação para o número elevado de prescrições deste fármaco é o facto de constituir uma terapêutica alternativa segura que demonstra vários fatores positivos para os médicos.(30)

De facto, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças que consiste numa agência do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, indicou recentemente através das respetivas *guidelines*, a recomendação do uso de gabapentina anteriormente à implementação de uma terapêutica analgésica com opióides ao doente não oncológico e com dor crónica.(30)

Mais recentemente, em Portugal, tal como referido no RCM da gabapentina (anexo I), esta é comercializada com o nome comercial Neurontin® na forma de comprimido revestido por película com uma dosagem de 600mg ou 800mg e em cápsulas com dosagem de 100mg, 300mg e 400mg.(33) Apresenta como indicações terapêuticas a epilepsia, mais precisamente como terapêutica adjuvante no tratamento de

crises focais com ou sem generalização secundária em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos. E também é um fármaco utilizado em monoterapia no tratamento de crises focais com ou sem generalização secundária em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos.(34)

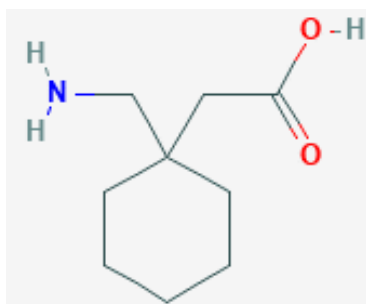
Para além de ser um fármaco utilizado na epilepsia também serve como tratamento da dor neuropática periférica, mais precisamente na neuropatia diabética dolorosa e na neuralgia pós-herpética em adultos.(34)

No Canadá, a gabapentina é comercializada com o mesmo nome que em Portugal, iguais formas farmacêuticas e posologias, tal como descrito no seu RCM (anexo II). As indicações terapêuticas referentes a este fármaco no Canadá são restritas, sendo este fármaco unicamente prescrito como adjuvante no tratamento de epilepsia que não se encontra controlada com a terapêutica convencional.(35)

Já nos EUA é comercializado com o mesmo nome que nos países acima mencionados, nas formas farmacêuticas e dosagens que são utilizadas em Portugal e no Canadá e também como solução oral com a dosagem de 250 mg/5mL. Neste país a gabapentina está autorizada como terapêutica para a neuralgia pós-herpética nos adultos e como adjuvante no tratamento da epilepsia, isto é, nas crises focais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças com idade igual ou superior a 3 anos, como descrito no seu RCM (anexo III).(36)

### **Caracterização farmacológica geral**

A gabapentina é um fármaco com a fórmula molecular  $C_9H_{17}NO_2$  representada na figura 4.1, sendo caracterizada por uma elevada lipofília e facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica.(37)



**Figura 4.1 - Fórmula molecular da gabapentina [Adaptado de (38)]**

Pertencente à classe farmacoterapêutica dos anticonvulsivantes, este fármaco encontra-se comercializado em Portugal por diferentes laboratórios na forma de cápsulas e comprimidos revestidos por película.(39)

### **Mecanismo de Ação**

A gabapentina consiste num fármaco estruturalmente análogo ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), tendo sido criado para exercer uma ação mimética a este neurotransmissor com vista a aumentar o efeito inibitório por ele mediado, porém, apresenta um mecanismo de ação distinto uma vez que não se liga aos recetores GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub>, nem afeta a síntese e degradação do GABA.(40) Inicialmente, foi utilizado para o tratamento da epilepsia e mais tarde demonstrou ter benefícios na dor neuropática. A gabapentina exerce um efeito semelhante ao GABA havendo a supressão da origem e disseminação da atividade convulsiva, tal como estabelece uma ligação com a subunidade  $\alpha 2$ - $\delta$ -1 fazendo com que haja a diminuição da regulação dos canais de cálcio, desempenhando um efeito analgésico, atenuando a dor.(41)(42)

O mecanismo de ação exato deste fármaco é considerado por muitos, pouco claro. Sabe-se que inibe a transmissão de sinais neuronais tanto no sistema nervoso central (SNC) ou seja, na medula espinal e na zona supra-espinhal, como na região periférica que consiste nos terminais pré-sinápticos do gânglio da raiz dorsal fazendo com que haja redução da libertação de neurotransmissores ao nível do cérebro.(40) Para isto acontecer é estabelecida uma ligação seletiva com grande afinidade aos canais de cálcio pré-sinápticos dependentes de voltagem, mais propriamente com a subunidade auxiliar  $\alpha 2$ - $\delta$ -1, regulando o influxo de cálcio.(40) Esta subunidade encontra-se maioritariamente expressa na medula espinal, cerebelo, hipocampo e córtex cerebral.(40) Apresenta uma maior expressão na medula espinal mais precisamente nos neurónios do corno posterior e na zona lateral da medula que consiste na raiz dorsal que incorpora os gânglios radiculares dorsais.(40). Para além de apresentar uma maior expressão nestas áreas anatómicas, esta subunidade também evidencia uma concentração significativa ao nível do cérebro, mais precisamente numa parte do encéfalo que se designa por telencéfalo, abrangendo o córtex periforme e o córtex insular, sendo estas zonas anatómicas responsáveis pelas convulsões, pelo processo emocional e da consciência interoceptiva.(40) Sabe-se também que a subunidade  $\alpha 2$ - $\delta$ -1

se encontra em tecidos não neuronais, como o tecido muscular esquelético e cardíaco, mas não foi observada qualquer alteração destas estruturas aquando da toma da gabapentina.(40)

Portanto a ação do fármaco ocorre exclusivamente nas sinapses neuronais através da ligação à subunidade  $\alpha_2\text{-}\delta\text{-}1$ . Inibe seletivamente o influxo de cálcio nestes canais e promove a redução da excitabilidade pós-sináptica, diminuindo assim a libertação de neurotransmissores excitatórios, tal como demonstrado na figura 4.2. Este mecanismo explica o uso deste fármaco como anticonvulsivante e analgésico central, uma vez que o nível de expressão da proteína  $\alpha_2\text{-}\delta\text{-}1$  está aumentada nas áreas anatómicas responsáveis tanto pelas convulsões como pela nocicepção.(40) Por outro lado, também há estudos que consideram este fármaco como detentor de propriedades ansiolíticas.(40)

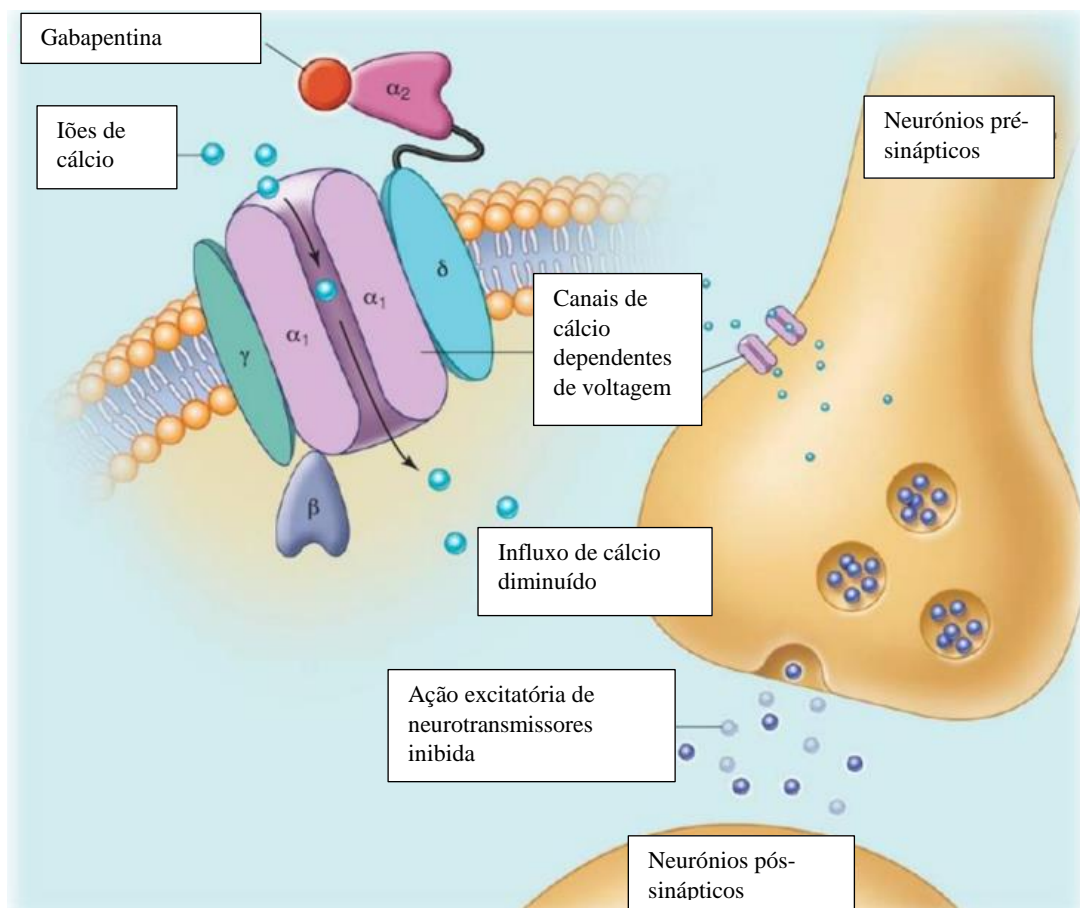


Figura 4.2 Mecanismo de ação da gabapentina no corpo humano. [Adaptado de: (43) ]

## Farmacocinética

A taxa de absorção da gabapentina é lenta, pois a concentração plasmática máxima ocorre apenas 3 horas após a toma. Esta é influenciada pela presença ou ausência de transportadores ao longo do trato gastrointestinal, pois são o meio de passagem do lúmen intestinal para a circulação sanguínea.(44) Logo, a absorção da gabapentina ocorre no intestino delgado através de um transporte facilitado pelo transportador LAT1.(45) Este processo é considerado saturável querendo isto dizer que a biodisponibilidade oral da gabapentina é inversamente proporcional à dose administrada. Ou seja, com um regime posológico de 900 mg/dia a biodisponibilidade será de 60%, enquanto com um regime de 4800 mg/dia a biodisponibilidade é reduzida para cerca de 27%.(38)

Pode ser administrada em jejum ou na presença de alimentos, no entanto, uma refeição rica em gordura promove um aumento na ordem de 10% na concentração máxima ( $C_{max}$ ) e na área sobre a curva (AUC), contudo sem alteração no tempo máximo ( $t_{max}$ ). Porém, este aumento de concentração não apresenta significado clínico e por esta razão não é considerado necessário o ajuste da dose aquando da toma de gabapentina em simultâneo com alimentos.(38)

Em relação à distribuição, cerca de 3% da gabapentina circula ligada a proteínas plasmáticas.(38) O volume aparente de distribuição após administração intravenosa de 150mg deste fármaco é de aproximadamente  $58 \pm 6$  L (Média  $\pm$  Desvio padrão).(38) Quanto à metabolização, esta é exígua em termos hepáticos, sendo a gabapentina maioritariamente eliminada via excreção renal. Através de uma amostra de população com uma *clearance* de creatina de 100 mL/min (valor de referência 130 mL/min), verificou-se que a depuração renal de gabapentina seria superior tendo um valor de 125 mL/min. Através destes resultados concluiu-se que o fármaco é excretado na urina por filtração glomerular e por secreção tubular ativa tendo uma *clearance* renal (Cl<sub>r</sub>) com o valor de 125 mL/min.(40)

O tempo de meia-vida ( $t_{1/2}$ ) da gabapentina em indivíduos com função renal normal é entre 5 a 7 horas. Porém, em doentes com função renal diminuída (*clearance* de creatinina < 30 mL/min), o tempo de meia-vida é prolongado, atingindo as 52 horas.(40)

A dose mínima tóxica observada ( $TD_{Lo}$ ) da gabapentina em humanos é 2,86 mg/Kg e a dose letal média ( $DL_{50}$ ) observada em ratos é  $> 8000$  mg/Kg. (38) Todos estes parâmetros farmacocinéticos anteriormente descritos encontram-se sistematizados na tabela 4.1.

**Tabela 4.1 - Parâmetros farmacocinéticos da gabapentina.** (40),(38)

Gabapentina	
$t_{max}$	3 h
Biodisponibilidade (%)	Dependente da dose
Clr	125 mL/min
$t_{1/2}$	5-6 h
$TD_{Lo}$	2,86 mg/Kg

$t_{max}$ , tempo máximo; Clr- clearance renal;  $t_{1/2}$  tempo de semi-vida;  $TD_{Lo}$  – dose mínima tóxica.

## Toxicidade

A toma de um fármaco pode originar reações nocivas e não intencionais no organismo, podendo estas ser diferentes de pessoa para pessoa.(45) Logo, cada fármaco tem no seu RCM e FI as possíveis reações adversas que o medicamento pode causar, havendo umas que apresentam maior probabilidade de ocorrer do que outras.

A gabapentina, não é exceção. Esta ao ser tomada pode levar a determinadas reações adversas tal como hipoventilação (46), miopatia (47), pensamentos suicidas (48) e efeitos teratogênicos. Também pode originar inflamação do pâncreas e do fígado, levando ao amarelecimento da pele e olhos e a reações a nível da pele, como erupções cutâneas, vermelhidão e inchaço.(34)

Apesar de poder haver reações adversas na toma normal deste fármaco, também poderá ocorrer caso haja a sobredosagem deste fármaco. Os efeitos adversos causados por tomas excessivas da gabapentina englobam a depressão do sistema nervoso central como por exemplo, tonturas, sonolência, disartria, letargia ou até mesmo desmaio; por outro lado também origina distúrbios gastrointestinais, designadamente diarreia.(38) A sobredosagem por gabapentina poderá ser contornada através da sua remoção por meio de hemodiálise, sendo isto benéfico para doentes que tomam gabapentina e têm insuficiência renal.(38)

A administração em excesso da gabapentina poderá ocorrer com a toma desta em concomitância com outros fármacos depressores do SNC levando ao coma ou até mesmo a morte. (33)(37)

Algumas contraindicações sobre o uso da gabapentina são descritas na literatura como por exemplo, não usar em casos de doentes que tenham miastenia grave (49) e nos casos onde há mioclonia, uma vez que a gabapentina pode contribuir para o agravamento da respetiva condição clínica.(50)

### **Interações Farmacológicas**

Através de estudos efetuados em murganhos, a gabapentina não apresenta atividade no fígado e uma baixa ligação às proteínas plasmáticas.(51) Este fármaco exibiu também a interação com fármacos, tal como o losartan que pertence à classe dos antagonistas dos recetores da angiotensina, na medida em que este promove o aumento das concentrações plasmáticas e cerebrais da gabapentina levando a um comprometimento motor.(51) Ainda através de estudos feitos com ratos, a gabapentina comprovou ter interação com a cafeína dado que se observou a diminuição do efeito anticonvulsivante que este fármaco apresenta.(52)

A gabapentina tem vindo a demonstrar interações benéficas com outros fármacos, como é o caso do tramadol ou do metamizol que aliviam a dor(52), tal como com a fenitoína que pertence à classe dos antiepiléticos (53) e por fim, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), como é exemplo o naproxeno.(49)

A interação com antiácidos pode reduzir a biodisponibilidade da gabapentina, logo deverá ser tomada duas horas antes do antiácido. Já o naproxeno pode aumentar a absorção da gabapentina.(54)

### **4.3. Indicações terapêuticas**

A prescrição da gabapentina é uma prática global, mas nem todos os países utilizam este fármaco para as mesmas indicações, isto é, nem todos dispõem da mesma autorização para o uso da gabapentina. Há certos países em que a utilização deste fármaco é aplicada como terapêutica farmacológica para o alívio generalizado da dor crónica podendo ser especificamente direcionada para a dor neuropática em diabéticos

e/ou nevralgia pós-herpética.(40) Apesar de a gabapentina ser comumente utilizada no tratamento da epilepsia, as recomendações relativas à sua aplicação são variáveis entre países ou regiões geográficas, tal como se verifica na tabela 4.2.(40)

**Tabela 4.2 - Indicações terapêuticas autorizadas para a gabapentina em diferentes regiões geográficas.(40)**

Indicação terapêutica	Região geográfica/ País			
	União Europeia	Estados Unidos da América	Canadá	Austrália
Epilepsia	Terapêutica adjuvante de convulsões focais em adultos e crianças $\geq 6$ anos. Monoterapia no tratamento de convulsões focais em adultos e adolescentes $\geq 12$ anos.	Terapêutica adjuvante no início de convulsões focais em adultos e crianças $\geq 3$ anos.	Terapêutica adjuvante da epilepsia não controlada pela terapêutica convencional.	Terapêutica de convulsões focais, prescrita como terapêutica complementar em adultos e crianças $\geq 3$ anos em que a terapêutica padrão não demonstrou eficácia.
Dor neuropática	Dor neuropática periférica tanto no caso de dor neuropática em diabéticos como nevralgia pós-herpética em adultos.	Nevralgia pós-herpética em adultos.	Sem indicação.	Terapêutica para a dor neuropática.

### 4.3.1. Epilepsia

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns e debilitantes a nível mundial ao estar associada a elevados índices de morbilidade e mortalidade. Estima-se que afete globalmente mais de 70 milhões de pessoas com consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais.(55) Esta é uma doença que se diagnostica pela ocorrência de duas ou mais crises convulsivas espontâneas com um intervalo de ocorrência superior a 24 horas, não estando relacionadas com abstinência alcoólica, hipoglicémia e problemas cardíacos; ou então pela ocorrência de uma convulsão não provocada, apresentando um risco ou probabilidade de recorrência igual ou superior a 60% no decurso dos 10 anos seguintes.(55)

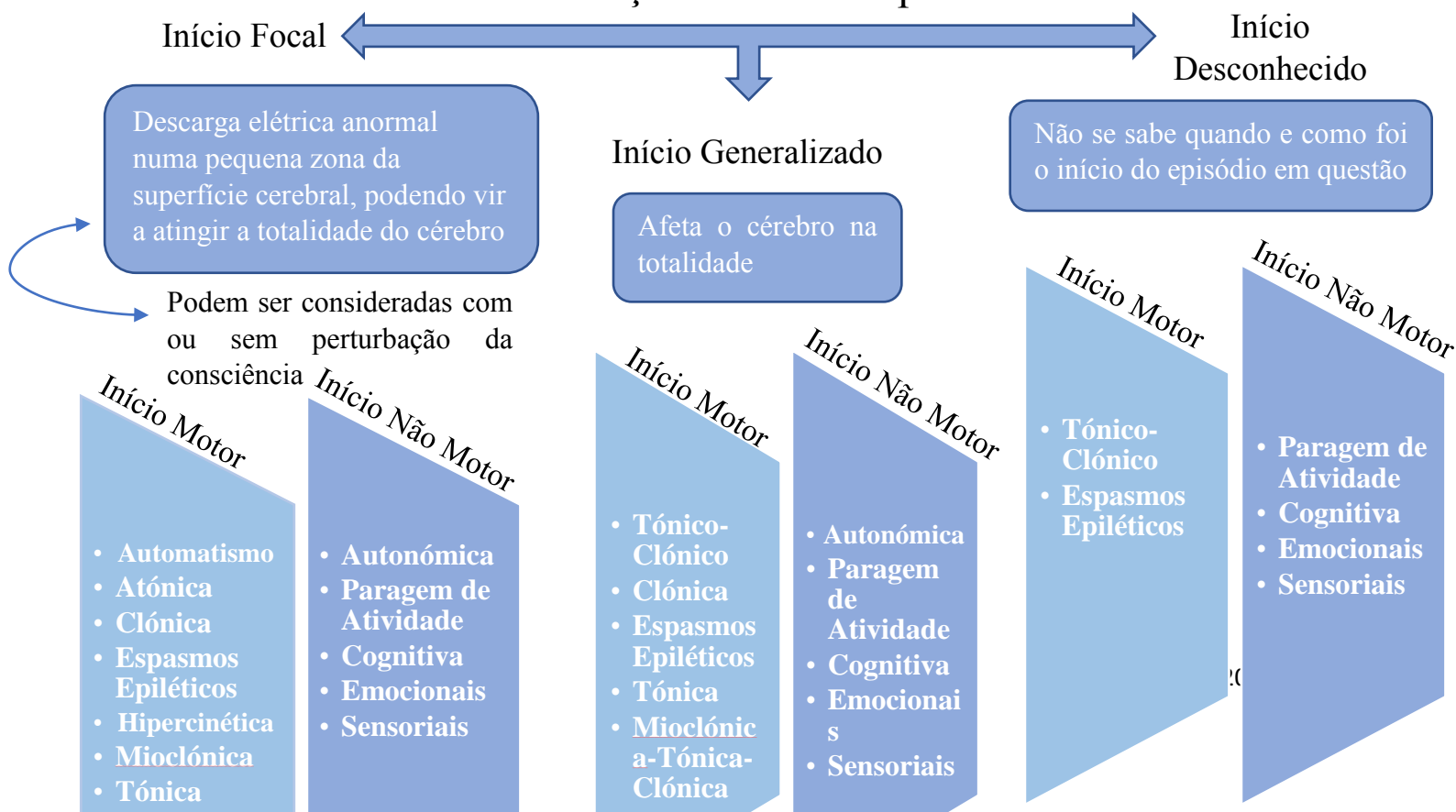
Esta doença pode ter na sua origem causas genéticas, metabólicas ou desconhecidas. Tal como existem diferentes causas também há diferentes tipos de crises epiléticas, pois não se manifestam todas de igual forma. As diferenças entre crises epiléticas estão relacionadas no modo como são iniciadas, podendo ser classificadas como focais, generalizadas e desconhecidas.(56) A crise epilética focal define-se como

uma descarga elétrica anormal numa pequena zona da superfície cerebral, podendo vir a atingir a totalidade do cérebro. Esta pode ser classificada tendo por base o comportamento. Isto é, considera-se como perturbação de consciência a “crise parcial complexa”, onde a pessoa perde a consciência do que está a acontecer.(56) Também pode haver crises sem perturbação da consciência, designando-se como ”crise parcial simples”, em que o doente tem consciência do que está a acontecer mesmo podendo estar imóvel. Para além desta classificação, o início das crises focais pode ter uma base anatómica sendo diferenciado como motor e não motor como demonstra a figura seguinte.(56) Se a zona responsável pela função motora é afetada pode originar movimentos involuntários de um lado do corpo humano, enquanto se esta afetar a parte do cérebro responsável pela sensibilidade leva a sintomas como alteração sensitiva focal transitória, isto é, sensação de formigueiro, ardor entre outras. Por último poderá afetar a zona visual provocando a visão de luzes.(57)

A crise epiléptica generalizada é caracterizada por afetar o cérebro na sua totalidade. Pode ser definida como motora e não motora tendo diferentes subtipos como é apresentado na figura 4.3.(57)

Por fim, a crise epiléptica com início desconhecido é caracterizada por não ser de fácil perceção de que o doente está a ter uma crise. Por norma, estes episódios ocorrem com maior frequência quando o doente se encontra a dormir ou sozinho.(56)

## Classificação das crises epilépticas



**Figura 4.3 – Classificação das crises epiléticas** [Adaptado de (56)]

Esta patologia é diagnosticada através de exames radiológicos e também por eletroencefalograma.(57)

### **4.3.2. Dor neuropática**

A anatomia do ser humano apresenta diferentes tipos de neurónios sensoriais e nociceptores, sendo estes que recebem o estímulo da dor.

Ao falar-se de dor neuropática é de realçar que tem uma prevalência na população em geral de 7 a 8%, sendo que cerca de 1/4 desta percentagem corresponde a doentes com dor neuropática crónica.(58) Esta doença é definida como uma dor causada por uma lesão ou por alterações patológicas do sistema nervoso sensorial, sendo diagnosticada através de alguns testes categórico-verbais como por exemplo a escala da dor neuropática e o questionário da dor neuropática.(58) Porém a avaliação clínica não deixa de ser fundamental, uma vez que estes testes estão comumente associados a uma falha na identificação na ordem de 10 a 20%.(58)

A terapêutica de primeira linha desta patologia baseia-se na monoterapia de antidepressivos como por exemplo amitriptilina e duloxetina ou então antiepiléticos, como a gabapentina.(59)

Caso a dor neuropática seja crónica é necessário um cuidado especial e aferir a coexistência de co-morbilidades psicológicas, distúrbios de sono, problemas relacionados com o emprego e expectativas relativamente ao tratamento. Deve ser avaliada a origem da dor e associá-la à presença ou não de estímulos nódicos de forma a direcionar as decisões clínicas e seleccionar a terapêutica mais adequada. A dor neuropática é classificada como central ou periférica dependendo do local onde se encontra a lesão que causa a dor.(60)

Esta patologia é caracterizada por apresentar sintomas sensoriais como, a hiperalgesia que corresponde a um aumento da resposta da dor a estímulos responsáveis por uma dor mínima; a alodínia que é definida como uma perceção de dor induzida por estímulos que não seriam dolorosos numa situação corrente, sendo caracterizada como uma resposta de dor a um estímulo que normalmente não a provocaria; a hipoalgesia define-se por uma resposta reduzida da dor a uma doença que normalmente teria um

estímulo doloroso; a parestesia que é uma sensação cutânea anormal que pode ter tido origem espontânea ou não; a disestesia caracterizada por ser uma alteração desagradável a nível da sensibilidade, principalmente no tato, podendo ser espontânea ou não e por último a hipoestesia que é definida por uma diminuição da sensação à estimulação.(60)

Para se fazer a identificação de sintomas não neuropáticos da dor e também verificar onde está a ocorrer a lesão recorre-se a exames neurológicos.(61)

A dor crónica neuropática é considerada uma doença que até aos dias de hoje ainda é difícil de tratar. Caracterizada pela lesão do nervo periférico promovendo o aumento da expressão da subunidade  $\alpha 2-\delta-1$  que se encontra nos gânglios radiculares dorsais e no corno dorsal.(62) Como referido atrás, o papel da  $\alpha 2-\delta-1$  ainda é incerto, desconhecendo-se as suas implicações na origem e desenvolvimento da dor neuropática. Sabe-se, porém, que é uma subunidade pertencente aos canais de cálcio. Tem sido alvo de intenso estudo, tendo-se verificado através de uma análise proteómica quantitativa que apresenta pouca expressão nos canais de cálcio localizados no cérebro.(62)

Esta doença é caracterizada por resultar de diferentes causas podendo estar associada a variadas condições patológicas. As mais conhecidas onde o fármaco gabapentina é aplicado é na dor neuropática periférica diabética e na neuralgia pós-herpética, apesar de em certos países, este medicamento ser autorizado de uma maneira generalizada para o tratamento da dor neuropática.

- **Dor neuropática periférica diabética**

Doentes com diabetes *mellitus* poderão desenvolver um ou mais tipos de neuropatias que são caracterizadas por sensação de dormência, formigueiro ou de dor nas extremidades.

A neuropatia periférica diabética ocorre devido à diminuição do fluxo sanguíneo para as extremidades e a valores elevados de glicémia. Esta patologia define-se como polineuropatia sensoriomotora periférica e afeta aproximadamente 15% dos diabéticos.(60) A dor inicia-se nos membros posteriores acompanhada de uma sensação de ardor que tende a piorar à noite.(60)

Os fatores de risco desta patologia associada à diabetes são a idade, o tempo de coexistência da doença, o tipo de controlo da glicémia, o tabagismo, a disfunção do metabolismo lipídico e o alcoolismo.

- **Neuralgia pós-herpética**

Esta doença resulta da reativação do vírus varicela zóster que primeiramente se manifestou como varicela. É caracterizada por uma sensação de ardor e/ou prurido que tem uma duração longa após a cura da erupção cutânea que o vírus provocou.

Esta tem a prevalência de 7% a 27% nas pessoas com herpes zóster e o risco de neuralgia pós-herpética aumenta com a idade.(60)

#### **4.4. Caracterização da utilização *off-label* da gabapentina**

Após uma breve caracterização farmacológica da gabapentina e descrição das diferentes indicações terapêuticas para as quais está autorizada pelas entidades reguladoras, segue-se uma reflexão sobre a sua aplicação em regime *off-label*.

A gabapentina, como muitos outros fármacos, é prescrita para patologias que não constam na AIM em determinadas regiões, pelas respetivas entidades reguladoras, tendo a denominação de utilização *off-label*.

O uso *off-label* da gabapentina é uma prática de longos anos e comum em certas indicações terapêuticas. No ano de 2004 foram publicados, na plataforma *PubMed.gov*, mais de 80 ensaios clínicos randomizados sobre este fármaco, sendo a maior parte aplicados à utilização *off-label* em inúmeras condições, designadamente a dor pós-cirúrgica, enxaquecas, distúrbios do sono, fibromialgia e dependência do álcool.(28) Até ao momento, estes ensaios clínicos não demonstraram qualidade suficiente para serem reconhecidos e assim justificar uma atualização da AIM do fármaco para as indicações terapêuticas mencionadas anteriormente.(28)

Posto isto, foi elaborada uma pesquisa mais centrada em alguns destes distúrbios para melhor compreender a relação que este fármaco tem com a prescrição *off-label*. A pesquisa aborda vários tipos de estudos e diferentes amostragens. Será inicialmente realizada uma breve descrição das doenças em questão, assim como da respetiva terapêutica *standard*, concedendo especial enfoque nas evidências relativas à aplicação em regime *off-label* da gabapentina para cada condição patológica em particular.

## DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

- **Síndrome de abstinência alcoólica**

As substâncias viciantes, como o álcool, atuam no sistema de recompensa do cérebro que controla a subunidade  $\alpha 2-\delta-1$  que se encontra nos canais de cálcio.(63) O álcool também afeta o fator de libertação de corticotropina, assim como vários neurotransmissores e as vias neuronais que envolvem a noradrenalina, o GABA e o glutamato.(63) O consumo excessivo de álcool demonstra ser um dos grandes problemas a nível mundial levando muitas vezes à morte prematura.(64)

Quando o consumo de álcool é feito de forma aguda observa-se a promoção da libertação de GABA e a redução da sua degradação levando a efeitos sedativos e ansiolíticos. Já quando a ingestão de álcool é considerada crónica, assiste-se a uma diminuição do número de recetores GABA que conseqüentemente poderá estar na base do desenvolvimento de fenómenos de resistência aos efeitos sedativos.(65) Para além destas conseqüências, o álcool irá afetar o sinal de interação do sistema glutaminérgico com o recetor N-metil-d-aspartato (NMDA). Ou seja, quando há ingestão de álcool, o glutamato que ativa este recetor, tal como os canais de iões dependentes de voltagem, promove uma alteração do fluxo de cálcio e conseqüentemente, um estado excitatório neuronal. Logo, a ingestão aguda de álcool induz um efeito antagónico ao nível do recetor NMDA, enquanto que o consumo crónico leva a um aumento de recetores NMDA e dos canais de cálcio dependentes de voltagem.(66)(67)

A síndrome de abstinência alcoólica é então caracterizada pelo abandono da elevada ingestão de álcool conduzindo a uma redução da atividade do ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) e hiperatividade do glutamato de N-metil-d-aspartato.(68)

No decorrer desta síndrome verifica-se a ativação do “sistema de *stress*” cerebral fazendo com que haja uma superexpressão do fator de libertação de corticotropina na amígdala, assistindo-se igualmente a uma desregulação do córtex pré-frontal responsável pelo aumento do desejo de consumo, perturbação do estado emocional e do sono.(64)

Estes desequilíbrios fisiológicos levam a conseqüências como tremores, enxaquecas, taquicardia e ansiedade. Em casos mais graves poderá provocar episódios de alucinação, convulsões e delírio. Se esta síndrome não for convenientemente tratada

poderá levar à morte.(69) A primeira escolha terapêutica neste caso são os benzodiazepínicos, que aliviam os sintomas e conseguem prevenir as convulsões, delírios e os tremores.(70) Porém, esta classe de fármacos origina alguns efeitos secundários como a sedação e distúrbios psicomotores, como também pode causar adição por parte dos doentes o que faz com que seja ponderada a utilização desta terapêutica e haja a observação causa-efeito consoante cada caso de síndrome de abstinência alcoólica aguda.(70)(71)

Para além desta classe farmacológica, a gabapentina tem demonstrado ser uma possível alternativa terapêutica para a abstinência alcoólica precoce não tendo o potencial de adição que as benzodiazepinas apresentam e exercendo um efeito de normalização da atividade do GABA e do glutamato.(64)(72)

A principal limitação à aplicação da gabapentina na síndrome de abstinência alcoólica consiste no facto de esta apenas se encontrar disponível unicamente sob a forma de formulações para administração por via oral. Deste modo, para além de serem necessárias cerca de 3 horas para atingir o pico máximo da sua concentração, quando um doente se encontra agitado é muito difícil administrar oralmente um medicamento.(73)

Os primeiros testes pré-clínicos efetuados em murganhos demonstraram que a gabapentina promove a diminuição de episódios de ansiedade e de convulsões provocadas pela abstinência alcoólica.(74) Comparativamente com outros fármacos vulgarmente utilizados na diminuição do consumo de álcool, a gabapentina demonstrou benefícios em termos de não haver eliminação através da metabolização hepática, apresentar poucas interações medicamentosas e boa tolerabilidade por estes animais.(51)

Já em estudos clínicos efetuados em ambulatório comparou-se a utilização de uma benzodiazepina, o lorazepam, com o uso da gabapentina para o tratamento da abstinência alcoólica.(70) A amostra consistia em 100 doentes aleatoriamente divididos em quatro grupos. A diferença entre os grupos baseou-se na posologia implementada, estando 3 grupos submetidos à administração de gabapentina a diferentes doses e apenas um grupo sob terapêutica com lorazepam: 600 mg, 900 mg, 1200 mg de gabapentina e 6 mg de lorazepam.

Este estudo demonstrou que os grupos que tomavam gabapentina apresentavam menos efeitos de ansiedade, sedação e desejos de consumo de álcool comparativamente ao grupo que tomava lorazepam. O grupo sob terapêutica benzodiazepínica foi considerado o grupo com pior desempenho, pois a abstinência alcoólica foi atingida precocemente e demonstrou-se mais predisposto à ocorrência de recaídas quando o estudo terminasse. Porém, tanto os grupos que foram submetidos à gabapentina como o grupo do lorazepam apresentaram recaída no dia 12 após a data de início do estudo. Contudo, os autores concluíram que a gabapentina é tão eficaz quanto o lorazepam no tratamento da abstinência alcoólica. A dose de gabapentina que demonstrou mais eficácia foi a de 1200 mg, pois este grupo apresentou melhores resultados em termos de regularização do sono e ansiedade.(70)

Outro estudo randomizado duplo-cego foi aplicado à utilização de gabapentina na abstinência alcoólica aguda em 26 militares.(75) Foram divididos em dois grupos: um dos grupos incluía a gabapentina cuja dose diminuía ao longo do tempo, o outro grupo incluía uma benzodiazepina, o clordiazepóxido, que também ia diminuindo a dose com o decorrer do ensaio. Os resultados foram semelhantes, no entanto a gabapentina evidenciou um menor efeito de sedação tal como um menor desejo por álcool.(75)

Para além destes estudos, efetuou-se outro ensaio clínico controlo-placebo da gabapentina em 150 doentes que eram dependentes de álcool, durante 12 semanas.(72) Utilizou-se a maior dose possível deste fármaco (1800 mg/dia), a menor dose (900 mg/dia) e o placebo. Constatou-se que o grupo com uma maior dose teve a redução não só do desejo de consumir álcool, como também da insónia e perturbações de humor comparativamente ao grupo do placebo. No que respeita à taxa de abstinência completa obtiveram-se os seguintes resultados: placebo: 4,1%; gabapentina 900 mg: 11,1%; gabapentina 1800 mg: 17,0%; e para a não ingestão em excesso de bebidas alcoólicas : placebo: 22,5%; gabapentina 900 mg: 29,6%; gabapentina 1800 mg: 44,7%.(72)

Foram igualmente estudados outros anticonvulsivantes aplicados nesta síndrome, nomeadamente o ácido valpróico e o topiramato, porém a gabapentina foi o fármaco mais favorável pelo facto de não ser metabolizada hepaticamente e não estar deste modo associada a fenómenos de indução enzimática.(76)

Este fármaco apresenta baixo potencial de abuso e demonstra não aumentar os efeitos depressivos causados pela ingestão de álcool, características que o permitem considerar uma opção segura tanto para uso agudo como prolongado. O facto de não ser letal em caso de overdose é deveras importante, pois o distúrbio relacionado com a ingestão de bebidas alcoólicas leva frequentemente a co-morbilidades do foro psiquiátrico.(77)(78)

Assim, a gabapentina demonstra ter benefícios na abstinência alcoólica considerada leve, pois apresentou menos desejos de consumo de álcool, menos ansiedade, melhores efeitos no sono e uma menor probabilidade de recaída. Em termos do uso da gabapentina num estágio mais avançado da abstinência alcoólica, considerada como moderada e grave, não há provas suficientes nos estudos até ao momento efetuados que demonstrem a eficácia do fármaco. Alguns estudos constataram que durante a abstinência moderada a grave ocorreram convulsões apesar de a terapêutica aplicada ser a gabapentina.(30) Com isto, foi complicado compreender se este problema advinha da quantidade de fármaco administrado, ou se a gabapentina não era realmente eficaz neste estágio da doença.

Porém, os melhores resultados em termos gerais ocorreram na dose diária de 1200 mg de gabapentina, mas os benefícios desta podem não se aplicar a doentes com abstinência alcoólica moderada a grave. Além disso, muitos estudos são considerados limitados cientificamente fazendo com que não seja possível formular conclusões devidamente fundamentadas.(30)

As diretrizes da Associação Americana de Psiquiatria publicadas em 2018 apontam que a gabapentina evidenciou um pequeno efeito positivo no tratamento da ingestão alcoólica moderada a grave, com resultados mínimos ou praticamente negligenciáveis quando se considera o consumo crónico de álcool.(79) Mas as *guidelines* supracitadas afirmam que a gabapentina pode ser uma opção terapêutica válida para os doentes com a síndrome de abstinência alcoólica ou para aqueles que apresentam este estágio da doença e não respondem ou não toleram a naltrexona ou acamprosato, desde que não haja contraindicação. Estas *guidelines* remetem para a utilização da gabapentina quando necessário, pois apesar dos seus efeitos não serem marcados, tudo aponta para que a análise do binómio benefício-risco seja favorável. Deste modo, a gabapentina poderá constituir uma via importante de tratamento devido à elevada percentagem de morbilidade associada a esta síndrome.(79)

- **Distúrbio bipolar**

O distúrbio bipolar consiste numa disfunção mental, sendo caracterizado pela mudança repentina de humor, de pensamento e de comportamento. Afeta cerca de 200 mil pessoas em Portugal(80), apresentando-se maioritariamente sob a forma de transtorno bipolar tipo I e tipo II. O transtorno bipolar tipo I é caracterizado por pelo menos um episódio maníaco podendo manifestar-se como um sintoma psicótico, enquanto que o transtorno bipolar tipo II é definido por pelo menos um episódio depressivo e hipomaníaco em que há ausência psicótica.(81) Esta doença deriva da disfunção dos neurónios dopaminérgicos. Isto faz com que haja interferência com os intermediários intracelulares e assim a atividade do neurotransmissor glutamatérgico diminua, sendo este um mecanismo importante na fisiopatologia desta doença.(82)

O tratamento deste distúrbio baseia-se em duas fases: a fase aguda em que a terapêutica é focada nos episódios que poderão ocorrer como os de mania, hipomania ou depressão e a segunda fase de tratamento cujo objetivo reside em prevenir a repetição dos episódios da fase aguda.

A terapêutica de primeira linha consiste em estabilizadores de humor e a de segunda linha em antipsicóticos.(83)

Nos anos 90 iniciaram-se estudos para se verificar a eficácia da gabapentina no transtorno bipolar, demonstrando ter efeitos terapêuticos em episódios maníacos moderados.(84) Este estudo apresentou provas de que a gabapentina é mais efetiva em monoterapia nos episódios maníacos moderados ou quando são considerados não severos, porém este fármaco em conjugação com estabilizadores de humor demonstrou ser efetivo e seguro no tratamento de episódios de mania severa.(84)

Outros estudos indicaram que a gabapentina poderá ser aplicada no tratamento de sintomas referentes ao distúrbio bipolar aquando da resistência à terapêutica convencional, aplicada neste caso em episódios depressivos como a irritabilidade, a ansiedade e o distanciamento social.(85-87) Por outro lado, dados provenientes de estudos alternativos contrariaram as conclusões anteriormente descritas, pois a gabapentina demonstrou ter um efeito menor comparativamente com o placebo.(87)

A gabapentina tem vindo a ser um fármaco usado em monoterapia e terapia adjuvante nesta doença. Vários ensaios clínicos *open-label* efetuados em amostras com

doentes que apresentavam distúrbio bipolar avaliaram a eficácia da gabapentina, tendo sido alcançados *outcomes* positivos no tratamento desta doença.(92) Porém, verificou-se que a forma de utilização mais efetiva da gabapentina no distúrbio bipolar é quando se administra esta como adjuvante e não em monoterapia.(85)(91)

Num dos estudos, em que se utilizou a gabapentina como terapêutica adjuvante do lítio, foi efetuado um caso-controlo em 60 doentes na fase aguda da mania. Verificou-se que o tratamento com lítio e gabapentina 900 mg em regime de terapia adjuvante, reduziu significativamente os sintomas.(91) Noutro ensaio, com 21 doentes que apresentavam distúrbio bipolar com sintomas mistos, foram administrados estabilizadores de humor concomitantemente com a gabapentina (300–2000 mg/dia) durante 8 semanas.(92) Dez destes doentes evidenciaram uma melhoria significativa com a implementação desta terapêutica em concomitância.

- **Distúrbios depressivos**

A depressão *major* é considerada o segundo grande problema de saúde a nível mundial levando muitas vezes à incapacidade do doente. Esta doença é caracterizada pela ocorrência de um ou mais episódios com duração de pelo menos duas semanas tipicamente expressos sob a forma de humor deprimido, desinteresse no dia-a-dia e menor ritmo de atividade.

A terapêutica associada a este distúrbio envolve farmacologicamente os antidepressivos e não farmacologicamente consultas de psicologia.(93)

Um estudo que envolvia 27 doentes com depressão verificou que o uso da gabapentina como adjuvante teve efeitos positivos em 10 destes indivíduos.(94) Outro artigo publicado sobre os anticonvulsivantes aplicados no tratamento da depressão demonstrou a baixa evidência do uso da gabapentina nesta doença.(95)

Os distúrbios depressivos poderão surgir em doentes que sofram de epilepsia devido a fatores psicossociais e neurológicos.(96) Posto isto, foi elaborado um estudo randomizado com uma amostra de 40 doentes epiléticos divididos em dois grupos: o primeiro submetido a administração em associação de fármacos anticonvulsivantes como é o caso da carbamazepina e do ácido valpróico com a gabapentina, e o segundo ao qual foi aplicado um placebo.(100) Passado três meses de iniciar esta terapêutica

verificou-se uma melhoria no grupo que tomou a gabapentina, tanto a nível de humor como de ansiedade.(97)

- **Distúrbios de ansiedade**

Os distúrbios de ansiedade são os mais prevalentes na área da psiquiatria advindo de fatores genéticos, ambientais, psicológicos ou até mesmo com origem em alguma doença física. Os doentes não tratados com este distúrbio podem vir a desenvolver depressão, sinais físicos e abuso de drogas/álcool.(98) Em termos fisiopatológicos consiste numa disfunção da transmissão de GABA.

Nesta doença é aplicada como terapêutica farmacológica de primeira linha os antidepressivos e de segunda linha, as benzodiazepinas. Como meio não farmacológico estes doentes recorrem à psicoterapia.(98)

A gabapentina tem vindo a ser estudada como uma alternativa a considerar, pois é um fármaco que interfere com as vias metabólicas do GABA podendo exibir propriedades ansiolíticas.(99) São vários os ensaios clínicos que apresentam a gabapentina como meio de controlo deste distúrbio em diferentes casos. A título de exemplo, foi elaborado um ensaio clínico randomizado duplo-cego em 420 doentes com cancro da mama que demonstravam sintomas de ansiedade com o intuito de estabelecer uma comparação da utilização de gabapentina com a dose de 300 mg e 900 mg com o placebo.(100) Durante o período temporal em que foi efetuado este estudo, determinou-se que a gabapentina nos dois grupos, tanto na posologia de 300 mg como na de 900 mg, apresentou mudanças significativas no estado de ansiedade destes doentes comparativamente com o placebo.(100)

Outro estudo aplicado à fobia social, considerado um dos sintomas que pode advir do distúrbio de ansiedade, verificou-se que houve uma redução neste sintoma aquando da toma de diferentes posologias de gabapentina comparativamente com o placebo.(101)

Os mesmos autores deste último ensaio aplicaram o mesmo tipo de estudo, mas agora em doentes com ataques de pânico.(102) A gabapentina demonstrou ser menos efetiva que o placebo na ansiedade persistente a severa.(102) Contudo, outro ensaio veio contrariar estes resultados dado em que a gabapentina é considerada uma boa

terapêutica alternativa nos ataques de pânico com menos efeitos secundários e com um melhor perfil de segurança.(103)

A ansiedade pré-cirúrgica também pode ser considerada uma forma de distúrbio de ansiedade. Um estudo onde se administrou a gabapentina antes da cirurgia demonstrou reduzir o nível de ansiedade prévio e também os níveis de dor.(104) Logo, a gabapentina poderá ser uma opção terapêutica nos casos em que o doente sofre devido a ansiedade pré-cirúrgica e também a nível da dor pós-cirúrgica, apesar de ser um fármaco com propriedades sedativas que poderá atrasar a alta do doente após a intervenção.(104) Resultados semelhantes foram alcançados noutros estudos conduzidos por equipas de investigação distintas.(102)(105)(106)

Os distúrbios de ansiedade podem igualmente resultar da exposição a determinados eventos que marcam de alguma forma a vida das pessoas, como por exemplo o stress pós-traumático. Este distúrbio é considerado uma perturbação mental que pode ser desenvolvida quando a pessoa presenciou algo que possa ter posto a sua vida em risco ou que tenha sido marcante pelo lado negativo. Este trauma pode ocorrer isoladamente num único evento ou ser uma exposição contínua ao trauma como por exemplo, abuso sexual durante a infância. Muitas pessoas têm capacidade de resiliência e conseguem ultrapassar o trauma.(107)

A terapêutica aplicada nesta perturbação baseia-se essencialmente em antidepressivos, e como tratamento não farmacológico é efetuada psicoterapia.(108)

Para este distúrbio realizou-se um estudo retrospectivo composto por 30 indivíduos diagnosticados com stress pós-traumático cujos resultados demonstraram que cerca de 77% destes doentes tratados com gabapentina em regime de terapêutica adjuvante exibiam uma melhoria significativa na duração do sono e uma diminuição nos pesadelos.(109)

Também se verificou que a gabapentina em concomitância com antidepressivos exerce um efeito positivo nesta perturbação, reduzindo os episódios de pesadelos, ansiedade, medo e *flashbacks*.(110)

Em contrapartida, a administração de gabapentina em monoterapia demonstrou ser ineficaz na prevenção do stress pós-traumático. Neste contexto, foi elaborado um ensaio com doentes que evidenciavam apresentar características de trauma cirúrgico.

Para a prevenção de stress pós-traumático foi administrado às 48 horas após a cirurgia e de maneira randomizada propranolol, gabapentina e placebo durante um período temporal de 14 dias. Concluiu-se que tanto o propranolol como a gabapentina apresentavam em termos de efetividade similaridade com o placebo.(111)

- **Perturbação obsessiva compulsiva**

A perturbação obsessiva compulsiva (POC) é caracterizada por episódios obsessivos que são considerados repetitivos e descritos como intrusivos e indesejados. A compulsão também define este distúrbio que é caracterizada como eventos ou pensamentos repetitivos realizados por doentes com POC na tentativa de minimizar a ansiedade.(112)

Até aos dias de hoje existe apenas um estudo que inclui a gabapentina como adjuvante.(113) Durante este efetuou-se a comparação da administração isolada de fluoxetina com a associação de fluoxetina e gabapentina. Constatou-se nas primeiras duas semanas uma melhoria do comportamento destes doentes aquando da toma de fluoxetina concomitantemente com a gabapentina, mas no final das quatro semanas do ensaio, este efeito benéfico não foi observado. Os autores deste estudo, apontam como uma possível explicação a existência de um efeito por parte da gabapentina que acelere o potencial da fluoxetina e assim haja uma redução nos comportamentos característicos desta doença.(113)

- **Distúrbios de sono**

O distúrbio relacionado com o sono é considerado um problema de saúde pública, pois para além de reduzir a qualidade de vida destes doentes, também leva a um maior risco de doenças cardiovasculares, baixa produtividade e em casos mais extremos poderá levar à morte.(114)

Através de um estudo *open-label* onde os doentes exibiam insónia tendo como base a dificuldade de adormecer e/ou manter o ritmo de sono por mais de três meses, foi aplicada a utilização da gabapentina.(115) A administração deste fármaco sob a forma de 540 mg/dia demonstrou melhorar o ritmo de sono destes doentes, diminuindo assim o acordar após adormecerem, contribuindo igualmente para o aumento do sono profundo.(115)

Outro estudo, com voluntários saudáveis revelou que a gabapentina apresenta efeitos positivos na manutenção do sono, aumentando assim a frequência do sono profundo. (116) O efeito da gabapentina em voluntários saudáveis às quais foi administrada uma bebida alcoólica antes de dormir, visto que o etanol se trata de uma substância que vulgarmente altera o ritmo de sono, também foi alvo de estudo.(117) Os resultados expressaram um aumento do sono profundo e a eliminação dos despertares destes voluntários durante o tempo de sono avaliado.(117)

Noutro estudo, ao longo de 28 dias foi monitorizado o sono aquando da administração à noite de 250 mg de gabapentina e a amostra abrangia pessoas com histórico de problemas relacionados com o sono.(118) Foi realizada uma comparação entre um grupo que incluía o uso da gabapentina com outro que tomava o placebo, denotando-se que na fase inicial do sono, ambos os grupos, não demonstraram grande efetividade. Contudo, o grupo submetido ao tratamento com gabapentina, no decorrer do sono, demonstrou efeitos benéficos como a manutenção e qualidade deste.(118)

Apesar de a gabapentina aparentar demonstrar ser eficiente neste distúrbio ainda não se efetuaram até à data ensaios clínicos randomizados.(119)

- **Tremor essencial**

O tremor essencial é caracterizado por uma deficiência na subunidade  $\alpha$ -1 do recetor GABA, que faz com que certas partes do corpo como as mãos, o antebraço e a cabeça tenham um movimento rítmico, oscilatório e involuntário.(120)

Em relação a esta doença são poucos os estudos descritos, porém existem evidências de que a utilização da gabapentina tanto como terapia adjuvante como em monoterapia reduziu significativamente o tremor.(120)(121)

- **Fibromialgia**

A fibromialgia é caracterizada como um distúrbio de dor crónica, isto é, uma dor musculoesquelética generalizada levando a uma maior sensibilidade nas zonas em que se sente a dor.

Esta é uma doença que com o passar do tempo vai deixando o doente debilitado. Como terapêutica farmacológica é vulgarmente utilizada a pregabalina que é um fármaco da mesma classe farmacológica da gabapentina, um anticonvulsivante.

Foi estudada a utilização da gabapentina na fase inicial da doença tendo demonstrado um maior efeito analgésico comparativamente com o placebo.(122)

Outro estudo atestou que a gabapentina melhora significativamente os sintomas da fibromialgia comparativamente ao placebo, ou seja 51% dos indivíduos pertencentes ao grupo que tomou gabapentina apresentou melhorias, enquanto que no grupo submetido ao placebo só 31% dos doentes demonstrou melhorar.(123)

Tanto na fibromialgia como no tremor essencial os estudos são escassos e não aparentam corroborar uma utilização sustentada de gabapentina nas condições patológicas em causa.

### **Outras patologias:**

- **Cancro**

Além de a gabapentina ser aplicada em doenças do foro psiquiátrico também se tem assistido à exploração do seu potencial farmacológico na intervenção terapêutica de outras patologias. As suas propriedades analgésicas conferem uma mais valia promissora na abordagem terapêutica da dor oncológica.

#### **Dor neuropática associada ao cancro**

A dor neuropática relacionada com o cancro advém pelo dano causado aos nervos sensitivos, podendo igualmente resultar dos tratamentos a que estes doentes são comumente submetidos, ou seja, a quimioterapia e a radioterapia. Apesar de a informação sobre este fármaco aplicado nesta área em particular se evidenciar escassa, são de notar os seguintes ensaios:

- ✓ Foi efetuado um estudo com a gabapentina em monoterapia (300 mg/dia a 1800 mg/dia) exibindo uma boa tolerabilidade e com benefícios no tratamento do cancro, tal como na dor neuropática induzida pela quimioterapia.(124)
- ✓ Mais tarde noutro estudo verificou-se que com a administração de uma dose baixa e fixa de gabapentina (800 mg/dia) era possível alcançar uma remissão parcial/completa da dor neuropática com origem na terapêutica anticancerígena.(125)

## **Afrontamentos associados ao cancro da mama**

As mulheres que sobrevivem ao cancro da mama muitas vezes apresentam sintomas derivados do tratamento que é efetuado para combater esta doença. A menopausa precoce é um dos efeitos deste tratamento levando a alguns sintomas como por exemplo os afrontamentos que são provocados pela alteração hormonal.(126) Considerado um dos sintomas mais prevalentes, é caracteristicamente percebido como uma sensação de suor e também de calor intenso começando no peito, subindo até ao pescoço e face. Estes episódios podem ocorrer ao longo do dia e durar entre 2 a 4 minutos podendo levar a que o desempenho da mulher, tanto a nível social como pessoal, se encontre comprometido.(127) O alívio desta sintomatologia é possível mediante duas opções de terapêutica, a de origem hormonal tal como o estrogénio, e a terapêutica não hormonal, que engloba a classe de antidepressivos. A venlafaxina faz parte desta classe, contribuindo para a redução da intensidade dos afrontamentos. Também se verificou que a gabapentina poderá apresentar efeitos terapêuticos nesta condição. (128)

Um ensaio clínico duplo cego foi efetuado em 347 mulheres que sobreviveram ao cancro da mama. Identificou-se que estas mulheres costumavam ter afrontamentos 2 vezes ou mais por dia, tendo a amostra sido dividida aleatoriamente em três grupos que alternavam as doses de gabapentina durante um período de oito semanas. Isto é, um grupo tomava a dose de 300 mg/dia (100 mg 3 vezes por dia), outro tomava 900 mg/dia (300 mg 3 vezes por dia) e por fim o grupo que tomava o placebo. Este estudo demonstrou que houve uma redução de 49% dos afrontamentos nas primeiras quatro semanas no grupo referente à maior dose de gabapentina, enquanto que nas últimas quatro semanas se registou uma redução destes sintomas em aproximadamente 46%.(129) Já o grupo com a dose mais baixa de gabapentina exibiu nas primeiras quatro semanas uma diminuição dos afrontamentos na ordem dos 33% e nas últimas semanas aproximadamente 31%.(129) Enquanto que o grupo que tomou o placebo demonstrou a redução de 21% deste sintoma nas primeiras semanas e de 15% nas últimas. Com estes resultados foi possível concluir que as diferenças entre estes três grupos tiveram uma importância e significância estatística, expressando um valor de  $p < 0.001$  nas primeiras 4 semanas e de  $p = 0.007$  no final das oito semanas de tratamento. (129)

Efetuaram-se igualmente ensaios clínicos randomizados onde se comparou a utilização de antidepressivos, como a venlafaxina e paroxetina, e gabapentina com o

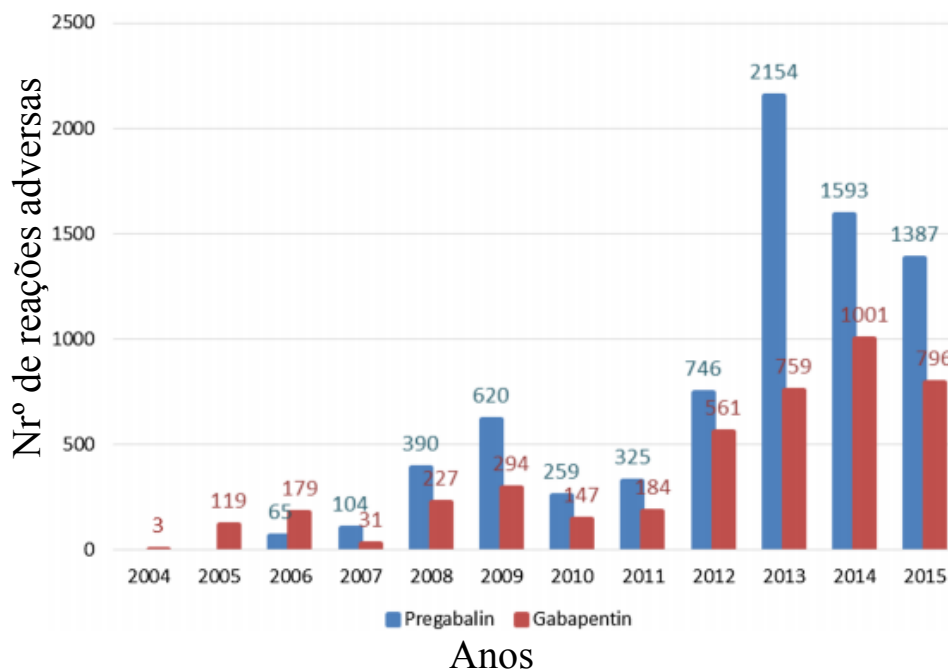
placebo, verificando-se a redução dos afrontamentos em mulheres com historial de cancro da mama por parte destas duas classes de fármacos comparativamente com o placebo.(130) Deste modo é possível afirmar que a gabapentina poderá ser considerada uma alternativa terapêutica viável para as mulheres que apresentam uma reduzida resposta aos antidepressivos.

#### **4.5. Abuso/dependência da gabapentina**

A utilização *off-label* da gabapentina nas patologias descritas anteriormente podem levar a consequências como o caso da dependência, tendo sido elaborada uma pesquisa para apurar se realmente este fármaco poderá ter potencial de abuso/dependência.

Na literatura, em alguns casos, descreve-se que a gabapentina não apresenta propriedades viciantes, pois o seu mecanismo de ação é ainda desconhecido, tal como as suas propriedades analgésicas. Noutros, é demonstrada a existência de propriedades de abuso/vício estando associada a um potencial risco de o utilizador desenvolver dependência. Isto poderá acontecer devido a este fármaco ser prescrito de forma *off-label* em algumas doenças.(32)

Tal como apresentado na figura 4.4 é de notar que o abuso/dependência da gabapentina tem vindo a aumentar os números correspondentes à ocorrência de RAM com o decorrer dos anos.



**Figura 4.4 - Número de reações adversas associadas ao abuso/dependência da gabapentina ao longo dos anos. [Adaptado de (131)]**

Existem certos tipos de RAM associados ao abuso/dependência caracterizado como uso indevido. Neste estudo demonstrou-se que as RAM acontecem com base em três causas, ou seja, devido ao uso intencional do fármaco que corresponde a cerca de 28,3% do número total destas, ou então devido à utilização da gabapentina associada à dependência caracterizada por cerca de 31,8% das RAM e por último pode dever-se ao abuso indevido do fármaco sendo responsável por 24,8% das reações

O género que mais prevalece nesta amostra de abuso/dependência da gabapentina é o sexo feminino, uma vez que a gabapentina é maioritariamente prescrita em doenças que afetam frequentemente as mulheres como a dor crónica/neuropática, sintomas vasomotores da menopausa (relacionado com o cancro da mama ou não), fibromialgia e ansiedade.(131)

Um estudo que incluiu os EUA e o Reino Unido demonstrou que cerca de 40-65% dos doentes sob terapêutica com gabapentina excediam na toma deste fármaco para fins recreativos.(132)(133) De facto, constata-se que a gabapentina tem vindo a ter destaque como fármaco de abuso sendo cada vez mais recorrente tanto no Reino Unido como nos EUA.

Este uso indevido da gabapentina pode dever-se globalmente à sua ampla prescrição *off-label* e também devido ao facto de constituir um fármaco relativamente barato que muitas vezes pode ter participação dependendo do país em questão.(132)(133)

## **5. Complemento à pesquisa bibliográfica**

Com o decorrer das pesquisas que foram efetuadas para abordar este tema surgiu a vontade de reunir opiniões de um conjunto de médicos psiquiatras e neurologistas sobre a aplicação terapêutica real da gabapentina em Portugal no contexto atual. São médicos que se encontram neste momento com longos anos de carreira e que se disponibilizaram para partilhar a sua experiência no que ao tema desta monografia diz respeito.

Inicialmente foi feito um primeiro contacto onde houve a proposta e o consentimento dos médicos para responder e falar sobre o tema “Uso *off-label* da gabapentina” ao qual se obteve pareceres positivos sem quaisquer impedimentos.

Após haver interesse por parte destes profissionais de saúde elaborou-se um questionário com um total de três perguntas, com o intuito de perceber qual seria a posição destes médicos em relação ao tema e se no decorrer das suas vidas profissionais já teriam contactado de perto com esta realidade. De seguida é apresentado o questionário com as devidas respostas de cada entrevistado.

- **Nome, universidade pelo qual se graduou, percurso profissional.**

Dr. António Canhão, licenciado em medicina pela universidade de Coimbra. Inicialmente começou por exercer no Hospital Distrital da Figueira da Foz no serviço de psiquiatria, mais tarde durante longos anos desempenhou funções como médico psiquiatra no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)- Hospital de Sobral Cid. Recentemente, emigrou para a Suíça, exercendo no Hospital Psiquiátrico Prangins no setor psiquiátrico ocidental e na *Clinique La Metairie*.

- **No decorrer da sua carreira alguma vez contactou com esta realidade? Se sim, pode indicar para que doenças foi prescrito este fármaco?**

Durante os anos que exerceu não teve muito contacto com este fármaco sem ser como terapêutica adjuvante, não mencionando o fim para a qual se destinou. Afirmou que a pregabalina veio fazer com que a gabapentina caísse em desuso, pois é de notar que têm quase as mesmas características. Referiu também que as terapêuticas para doenças como a depressão estão sempre a evoluir e seguem sempre a mesma base.

- **Qual a sua posição sobre o uso *off-label* em doentes e especialmente aplicado à gabapentina?**

No decorrer da entrevista as perguntas focadas na gabapentina tiveram de seguir outro rumo, pois como já foi referido não é um fármaco que tenha sido muito utilizado por este médico. Com base nesta mesma pergunta, referiu que a utilização *off-label* no geral não é muito utilizada em psiquiatria, por um lado é complicado explicar aos doentes de que se trata de um medicamento em que no folheto informativo não apresenta descrito que é indicado na terapêutica daquela doença, e por outro, quando há fármacos não autorizados para a doença prescrita, acabam por vir a ter AIM devido ao seu uso recorrente e evidência científica.

- **Nome, universidade pelo qual se graduou, local atual de profissão.**

Dr. Antónia Mateus, licenciada em medicina pela Universidade de Coimbra, tendo seguido a especialidade de psiquiatria. Inicialmente exerceu funções no serviço de psiquiatria do Centro Hospitalar do Médio Tejo- Unidade de Tomar, no serviço de psiquiatria do Hospital de Santarém e colaborou nas urgências hospitalares de psiquiatria da área metropolitana de Lisboa- Hospital de São José, bem como na urgência do Hospital Garcia de Orta e Hospital do Barreiro. Mais recentemente, regressou ao Hospital Amato Lusitano, onde já tinha desempenhado funções anteriormente no serviço de psiquiatria.

- **No decorrer da sua carreira alguma vez contactou com esta realidade? Se sim, pode indicar para que doenças foi prescrito este fármaco?**

A gabapentina foi um fármaco que veio substituir as benzodiazepinas, contornando assim as substâncias de abuso. Apesar deste cenário favorável, referiu, que

na altura os laboratórios faziam promoção aos novos fármacos e quando apareceu a pregabalina acabou por fazer com que a utilização da gabapentina decaísse.

Atualmente, é uma molécula que não utiliza tantas vezes como antes. Demonstrou ter preferência pela pregabalina, devido a não apresentar tantos efeitos secundários, fazendo referência aos principais efeitos provocados por este fármaco, ou seja, o aumento de peso do doente e a sedação. Geralmente, quando prescreve a gabapentina em modo *off-label*, destina-se maioritariamente a doentes que apresentam ansiedade ou cancro. Também no caso de doentes com nevralgias que provoquem insónias, ansiedade, sendo este um fármaco que para além de reduzir estes sintomas também faz com que haja diminuição da dor nevrálgica. Raramente prescreve como estabilizador de humor.

Fez referência que antigamente a gabapentina era utilizada em doentes alcoólicos, mas devido ao desenvolvimento de novas moléculas como o topiramato que demonstrou ter uma excelente ação nos impulsos demonstrados por estes doentes, deixou de utilizá-la.

Em relação à hipotética possibilidade de ocorrência de abuso da gabapentina por ser prescrito muitas vezes em regime *off-label*, demonstrou que poderia ser uma probabilidade muito pequena. Segundo a Dr. Antónia, a existência desses casos dever-se-á muito provavelmente à sua ação ansiolítica.

- **Nome, universidade pelo qual se graduou, percurso profissional.**

Dra. Vânia Gonçalves, licenciada em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa tendo seguido a especialidade de psiquiatria. Inicialmente começou por exercer no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB). Após esta passagem pelo CHUCB começou a trabalhar no Hospital de Santarém como médica assistente de psiquiatria e ao mesmo tempo exerceu no Hospital de Cascais e na ARS Lisboa e Vale do Tejo. Até ao momento encontra-se a exercer como médica psiquiatra na Clínica Médica de Maria Lamas, na Unidade Local de Saúde de Castelo Branco (ULSCB), na Clínica Médica Fátima Salvado e no Estabelecimento Prisional de Castelo Branco.

- **No decorrer da sua carreira alguma vez contactou com esta realidade? Se sim, pode indicar para que doenças foi prescrito este fármaco?**

Ao longo da carreira profissional sempre utilizou a gabapentina e na maior parte dos casos como *off-label*. Este é um fármaco que costuma utilizar na ansiedade generalizada na qual em vez de aplicar só uma benzodiazepina, associa com a gabapentina. Também prescreve em casos de depressões com componente elevada de ansiedade, tal como na fibromialgia com ansiedade e na insuficiência hepática associada à síndrome de abstinência alcoólica.

Quando está perante casos de privação de álcool e se houver tremor associado prescreve a gabapentina. Uma das maneiras de prevenir os efeitos adversos da privação, como por exemplo convulsões, é prescrever a gabapentina, pois esta tem ação anticonvulsivante.

- **Qual a sua posição sobre o uso *off-label* em doentes e especialmente aplicado a gabapentina?**

Em relação a esta questão, começou por frisar que a gabapentina tem os seus contras, como é exemplo o aumento de peso, sendo este um fator importante atualmente. Demonstrou não ter receio em prescrever este fármaco tendo sempre por base a introdução de doses mais baixas e aumentando progressivamente consoante a resposta do doente.

Tal como na prescrição *on-label* também na *off-label* existem efeitos secundários. Aqueles mais recorrentes aquando da toma deste medicamento são, o aumento de peso, redução da pressão arterial e a sedação. Em relação à sedação, começa por fazer um esquema terapêutico, que consiste em introduzir o fármaco à noite e com o passar do tempo vai introduzindo ao longo do dia.

No decorrer da conversa, surgiu igualmente a questão relativa à posição dos doentes quanto à prescrição *off-label*. Referiu que há doentes que são interessados e gostam de ser esclarecidos sobre a medicação que vão iniciar, acabando sempre por explicar que se trata de um fármaco com utilizações para além daquelas que foi autorizado. E por outro lado há os doentes que não colocam questões e nestes casos a médica opta por alertar unicamente para os efeitos adversos que poderão vir a surgir.

- **Nome, universidade pelo qual se graduou, percurso profissional.**

Dra. Maria do Carmo Macário, licenciada em medicina pela Universidade de Coimbra tendo seguido a especialidade de neurologia. Inicialmente começou por exercer como médica neurologista no CHUC, tornando-se mais tarde a coordenadora do ambulatório de doenças neurometabólicas. Atualmente também é diretora da unidade hospital de dia de neurologia CHUC e exerce no ULSCB.

- **No decorrer da sua carreira alguma vez contactou com esta realidade? Se sim, pode indicar para que doenças foi prescrito este fármaco?**

Durante a carreira desta especialista em neurologia, referiu que está sempre em contacto com este fármaco visto que é um dos que apresenta melhor eficácia em casos de dor como a nevralgia do trigêmeo, polineuropatias, alterações de sensibilidade de causa múltipla central e periférica, tal como na esclerose múltipla. Na dor crónica é um fármaco quase sempre utilizado como co-adjuvante. Também utilizado na dor fantasma que é considerada uma dor orgânica, onde se gera um estímulo que apesar de poder estar interrompido no nervo, como por exemplo devido a uma amputação de um membro, esta ação é mal-interpretada no cérebro.

Os antiepiléticos são muito prescritos no caso da dor, fazendo com que estabilize a membrana e a condução nervosa que controlam as emoções sendo considerados fármacos que estabilizam o humor do doente. Estes casos onde é necessário estabilizar o humor são de índole psiquiátrica e emocional como os distúrbios bipolares e obsessivos compulsivos.

- **Qual a sua posição sobre o uso *off-label* em doentes e especialmente aplicado a gabapentina?**

Ao longo dos tempos vai-se tendo mais experiência e com isso a perceção de que fármacos prescrever nos doentes. Esta experiência em conjunto com os laboratórios que produzem os medicamentos faz com que se denote uma evidência de que poderá vir a ser benéfico a sua utilização para outras patologias que não aquelas para as quais estão descritos.

Como por exemplo, nas grávidas não se pode utilizar alguns fármacos, mas com a prática dos médicos em concomitância com os laboratórios houve os

desenvolvimentos que se veem hoje. Sem a experimentação não haveria a quantidade de fármacos que há hoje e que se podem utilizar em grávidas.

Logo, o uso *off-label* é utilizado pelos médicos porque ou o doente não tolera a terapêutica que tem AIM ou então devido à existência de prática/aplicação ao longo dos anos de carreira profissional desse fármaco naquela patologia.

No decorrer da entrevista foram referenciados os efeitos secundários mais comuns com a toma da gabapentina, nomeadamente, a sonolência, tonturas, enjoos e mal-estar.

Para terminar, foi feita uma pergunta adicional sobre a possibilidade de a gabapentina poder causar dependência. A Dr. Carmo deu ênfase que a gabapentina não trata a causa das patologias, mas sim atenua os efeitos derivados destas, como é o caso da dor. Logo, visto deste ponto poder-se-á dizer que a dependência nestes casos não se poderá aplicar.

## **6. Reflexão sobre o “uso *off-label* da gabapentina”**

Após a pesquisa bibliográfica sobre este tema foi possível constatar que a gabapentina, apesar de ser um fármaco que pode ser utilizado de forma *off-label*, não parece ser o mais adequado para se ter uma perspetiva concisa sobre este tópico. Isto deve-se ao facto de nem todos os estudos que existem serem efetuados com uma amostra de dimensão suficiente para se poder tirar conclusões robustas e com suporte científico.

A gabapentina inicialmente foi desenvolvida para a epilepsia, mas com o decorrer do tempo tornou-se útil noutras patologias como a dor neuropática, a neuralgia pós-herpética, a polineuropatia, a síndrome de dor pós-cirúrgica, entre outras. Os artigos apresentados ao longo da monografia que apoiam a prescrição da gabapentina demonstram que este fármaco pode ser considerado versátil, visto que a sua ação terapêutica não se foca totalmente numa só área de tratamento.

Ao longo da elaboração desta monografia, a gabapentina veio demonstrar que tem utilização *off-label* em determinadas patologias. Nem todas com uma base científica muito elaborada, ou seja, as amostras de cada estudo não são compostas por um número elevado de indivíduos, sendo este um dos pontos menos positivos aquando da recolha de dados. Para além deste aspeto, alguns dos estudos não são recentes o que remonta para uma informação desatualizada.

Ao analisar patologia por patologia poderá tirar-se algumas conclusões.

A síndrome de abstinência alcoólica que se desenvolve posteriormente à paragem do consumo excessivo de álcool está vulgarmente associada à ocorrência de vários desequilíbrios fisiológicos, tal como tremores e ansiedade. Com base nos estudos anteriormente referidos, poder-se-á afirmar que a gabapentina demonstra ser uma alternativa à terapêutica de primeira linha, na medida em que os resultados observados tanto em murghinhos como em doentes revelaram que a gabapentina reduz os efeitos causados por esta doença.

Na bibliografia referente aos distúrbios bipolares, a gabapentina exhibe desde muito cedo ensaios clínicos com a utilização desta em doentes com esta patologia, demonstrando que poderá ser um fármaco que reduz a ocorrência dos diferentes estados da doença. Esta molécula, utilizada como terapêutica adjuvante demonstrou ter também eficácia, sendo algo que mostra mais benefícios do que a toma exclusiva da gabapentina. Como os estudos apresentam amostras reduzidas é de notar que seria mais benéfico e científico dispor de mais informação para assim obter melhores conclusões.

Já no distúrbio depressivo, é algo que é considerado um dos grandes problemas de saúde no mundo. Sobre esta patologia a utilização da gabapentina demonstra ser reduzida, apresentado poucos estudos efetuados.

Porém, no distúrbio de ansiedade com base nos estudos apresentados e com uma maior amostra comparativamente aos estudos abordados nas outras patologias é de notar que a gabapentina pode constituir uma opção terapêutica com potencial, pois demonstrou diminuir os estados de ansiedade provocado por esta patologia. Apesar de haver estudos contraditórios, não deixa de poder vir a ser uma alternativa à terapêutica de primeira linha.

No transtorno obsessivo compulsivo, são reduzidos os estudos aplicados com a utilização da gabapentina. Poderá haver alguma relação da toma adjuvante deste fármaco com benzodiazepinas, mas só efetuando mais estudos é que se poderá tirar as devidas ilações.

O distúrbio de sono inicialmente demonstra ser pouco prejudicial para a saúde, mas com o passar dos anos torna-se num grande problema de saúde podendo levar a complicações cardiovasculares entre outras. Nos estudos observados anteriormente, a gabapentina aparenta ter propriedades positivas na manutenção do sono de uma pessoa, mas mais uma vez os estudos apresentados tem de ser mais aprofundados para assim demonstrar que o fármaco poderá constituir uma terapêutica adequada nesta patologia.

Tal como o tremor essencial, a fibromialgia apresenta reduzida informação sobre a aplicação da gabapentina, porém, apesar de serem poucos os estudos disponíveis, de um modo global expressam um parecer positivo na relação deste fármaco com as doenças.

Passando à área da oncologia, é de notar que o cancro desenvolve efeitos adversos como o caso da dor neuropática, e relacionado com o cancro da mama pode advir como efeitos pós doença, os afrontamentos. A gabapentina aplicada nestes dois casos em particular demonstrou ser uma terapêutica com melhorias significativas na vida destes doentes.

Após a pesquisa bibliográfica apresentada anteriormente que foi muito focada em artigos elaborados maioritariamente nos EUA houve a necessidade de aprofundar mais sobre a utilização da gabapentina na Europa, mais precisamente a nível nacional.

A entrevista elaborada a diferentes médicos fez com que houvesse uma melhor perceção sobre o tema abordado nesta monografia, tanto na utilização *off-label* a nível geral como a junção desta prática com a gabapentina. Denota-se que é uma prática recorrente e com um nível de crescimento elevado, mas devido à sua controvérsia acaba por ser pouco desmitificado.

Através destas entrevistas demonstrou-se para que patologias, na vida real, a gabapentina aparenta ser prescrita em regime *off-label*. Um diálogo onde cada médico demonstrou como exerce a sua prática clínica e como realmente o modo *off-label* e a gabapentina está presente na psiquiatria e na neurologia. Desta forma, com a prática de um médico ao longo dos anos existe a promoção de um aumento da segurança e a noção de quando e quais os fármacos que podem ser aplicados em modo *off-label*. Entre médicos psiquiatras e neurologistas entrevistados, houve apenas um que contactou muito pouco com esta prática, demonstrando que o tema realmente remete para uma controvérsia a nível da utilização *off-label* da gabapentina.

## **7. Conclusão**

Desde muito cedo que a utilização *off-label*, seja de que medicamento for, é considerado um tema pouco apoiado pela comunidade científica, pois requer que sejam realizados estudos com amostras de dimensão elevada e haja um grande encargo financeiro para depois não se conseguir alcançar as conclusões pretendidas.

Logo, o facto de os estudos exibirem amostras reduzidas e não haver muita informação disponível leva a que o uso *off-label*, neste caso da gabapentina, não seja uma matéria abordada e estudada com regularidade podendo levar a considerações como sendo um tema controverso ou algo que é necessário desenvolver devido ao baixo interesse que este tipo de fármacos tem para as indústrias farmacêuticas.

Com esta monografia é possível concluir que o uso *off-label* da gabapentina deveria ser mais explorado podendo futuramente trazer benefícios como uma alternativa a fármacos que eventualmente já não exercem o efeito pretendido no doente, ou então como uma possível opção para reduzir a utilização de substâncias que criam dependência.

## 8. Referências Bibliográficas

1. Weda M, *et al.* Study on off-label use of medicinal products in the European Union. Disponível em: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017\\_02\\_28\\_final\\_study\\_report\\_on\\_off-label\\_use\\_.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf) (consultado em março de 2020)
2. Vaz Carneiro A, Costa J. Off-label prescription: Practice and problems. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;33(9):681–6.
3. Blanco-Reina E, *et al.* Assessment of off-label prescribing: Profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458–69.
4. Dooms M, Killick J. Off-label use of medicines: The need for good practice guidelines. *Int J Risk Saf Med*. 2017;29(1–7):17–23.
5. Vrancken I. Off-label prescription of medication. *Eur J Health Law*. 2015;22(2):165–86.
6. INFARMED. RCM- Propranolol. Disponível em: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=4473&tipo\\_doc=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4473&tipo_doc=rcm) (consultado em março de 2020)
7. Lenk C, Duttge G. Ethical and legal framework and regulation for off-label use: European perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:537–46.
8. Mohs RC, Greig NH. Drug discovery and development: Role of basic biological research. *Alzheimer's and Dementia*. 2017; 3(4): 651–657.
9. Erakovic Haber V, Spaventi R. Discovery and Development of Novel Drugs. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*. 2017, 55:91-104.
10. Roche. Desenvolvimento do medicamento. Disponível em: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos/desenvolvimento-do-medicamento/> (consultado em março de 2020)
11. Apifarma. Processo de ID de um medicamento. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/Infografias/Documents/Processo de ID de um Medicamento.pdf> (consultado em março de 2020)

13. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Off-Label Promotion of Prescription Medicine: *Is It Ever Justifiable?* *Ther Innov Regul Sci.* 2015;49(3):359–63.
14. Verbaanderd C, *et al.* On-label or off-label? overcoming regulatory and financial barriers to bring repurposed medicines to cancer patients. *Front Pharmacol.* 2020;10:1664.
15. INFARMED. Circular Informativa n.º 182/CD/100.20.200. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2398909/Utiliza%C3%A7%C3%A3o+do+medicamento+Somazina+em+doentes+com+fibromialgia/f9b1816f-f543-467b-8a6e-3d7769ccc173> (consultado em março de 2020)
16. Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother.* 2014;5(2):88–92.
17. J. Buzek OC. Diretiva 2010/84/UE do parlamento europeu e do conselho. 2010. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2010:348:0074:0099:PT:PDF>
18. Vannieuwenhusysen C, *et al.* Towards a better managed off-label use of drugs. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Disponível em: [https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE\\_252\\_Off-label\\_drugs\\_Report.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_252_Off-label_drugs_Report.pdf) (consultado em maio de 2020)
19. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166(9):1021–6.
20. Gazarian M, *et al.* Off-label use of medicines: Consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust.* 2006;185(10):544–8.
21. Egualé T, *et al.* Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):781–8.
22. Ladanie A, *et al.* Off-label treatments were not consistently better or worse than approved drug treatments in randomized trials. *J Clin Epidemiol.* 2018;94:35–45.
23. Nayroles G, *et al.* Unlocking the potential of established products: toward new

- incentives rewarding innovation in Europe. *J Mark Access Heal Policy*. 2017;5(1):1298190.
24. Casañ VA, *et al.* Off-label prescription of drugs at hospital. *Farm Hosp*. 2016;40(2):63–78.
  25. Fonseca AL. Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. 2015. Disponível em: [https://eg.uc.pt/bitstream/10316/79696/1/RH\\_Ana\\_Lúcia\\_fonseca.pdf](https://eg.uc.pt/bitstream/10316/79696/1/RH_Ana_Lúcia_fonseca.pdf) (consultado em maio de 2020)
  26. Mack A. Examination of the evidence for off-label use of gabapentin. *J Manag Care Pharm*. 2003;9(6):559–68.
  27. Ghinea N, Lipworth W, Kerridge I. Evidence, regulation and «rational» prescribing: The case of gabapentin for neuropathic pain. *J Eval Clin Pract*. 2015;21(1):28–33.
  28. Canedo F. Why report Adverse Drug Reactions? Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/281/1992697/Volume+21%2C+nº.+10%2C+October+2017/c544a205-841b-4690-bd3f-3c9a7868ab86?version=1.0> (consultado em maio de 2020)
  29. Wallach JD, Ross JS. Gabapentin approvals, off-label use, and lessons for postmarketing evaluation efforts. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2018;319(8):776–8.
  30. Hamer AM, *et al.* Gabapentin Use in a Managed Medicaid Population. *J Manag Care Pharm*. 2002;8(4):266–71.
  31. Peckham AM, *et al.* Gabapentin for Off-Label Use: Evidence-Based or Cause for Concern? *Subst Abus Res Treat*. 2018;12:1–8.
  32. Berlin RK, Butler PM, Perloff MD. Gabapentin therapy in psychiatric disorders: A systematic review. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2015;17(5):330.
  33. Smith R V., Havens JR, Walsh SL. Gabapentin misuse, abuse and diversion: a systematic review. *Addiction*. 2016;111(7):1160–74.
  34. INFARMED. Estado-Membro UE/EEE Titular da Autorização de Introdução no Mercado Nome de fantasia Dosagem Forma farmacêutica Via de administração.

2007. Disponível em:  
<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1886316/Vectarion+anexo/12705ef7-cb68-405b-b379-15992f24b78e> (consultado em maio de 2020)
35. INFARMED. Resumo das características do medicamento- Gabapentina. Disponível em:  
[http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=15144&tipo\\_do\\_c=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=15144&tipo_do_c=rcm) (consultado em maio de 2020)
36. Pfizer. NEURONTIN® (gabapentin) Product Monograph. Disponível em:  
[www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca) (consultado em maio de 2020)
37. FDA. Highlights of prescribing information.2017. Disponível em:  
[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch). (consultado em junho de 2020)
38. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2013;5:43–55.
39. Gabapentin - DrugBank. 2005. Disponível em:  
<https://www.drugbank.ca/drugs/DB00996> (consultado em Junho de 2020)
40. INFARMED. Gabapentina Genéricos Disponível em:  
[http://app10.infarmed.pt/genericos/genericos\\_II/lista\\_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dc&escolha\\_dci=R2FiYXB1bnRpbmE=](http://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dc&escolha_dci=R2FiYXB1bnRpbmE=) (consultado em maio de 2020)
41. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263–77.
42. Petroff OAC, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. The Effect of Gabapentin on Brain Gamma-aminobutyric Acid in Patients with Epilepsy. *Ann Neurol*. 1996;39(1):95-9.
43. Manipulação F de. Mecanismo de ação gabapentina – Pesquisa Google; 2015. Disponível em:  
[https://www.google.com/search?q=mecanismo+de+ação+gabapentina&sxsrf=ALeKk03HfOPW5LbfQw3HjQIZuL7yXqVQ:1600362322531&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj86fud1vDrAhUFLBoKHWAxBoQQ\\_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=576#imgsrc=Ks2DgLM8ZYF-8M](https://www.google.com/search?q=mecanismo+de+ação+gabapentina&sxsrf=ALeKk03HfOPW5LbfQw3HjQIZuL7yXqVQ:1600362322531&source=lnms&tbm=isch&sa=X&ved=2ahUKEwj86fud1vDrAhUFLBoKHWAxBoQQ_AUoAXoECAwQAw&biw=1366&bih=576#imgsrc=Ks2DgLM8ZYF-8M) (consultado em

Junho de 2020)

44. Boroujerdi A, *et al.* Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states. *Pain*.2011;152(3):649–55.
45. Bockbrader HN, *et al.* A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(10):661–9.
46. INFARMED. Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos. *INFARMED, I.P.* Disponível em: [https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos\\_uso\\_humano/notificacao-de-reacoes-adversas/efeitos-indesejaveis-de-medicamentos-ram](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/notificacao-de-reacoes-adversas/efeitos-indesejaveis-de-medicamentos-ram) (consultado em Junho de 2020)
47. Pérez RC, *et al.* Hipoventilación central por gabapentina. *Med Clin (Barc)*; 2007;128(13):519.
48. Tuccori M, *et al.* Gabapentin-induced severe myopathy. *Ann Pharmacother*. 2007;41(7–8):1301–5
49. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Mann JJ. Gabapentin and suicide attempts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(12):1241–7.
50. Hurley RW, *et al.* Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1263–73.
51. Koide Y, Ikeda H, Inoue Y. Development or worsening of myoclonus associated with gabapentin therapy. *Clin Neurol*. 2009;49(6):342–7.
52. Łukawski K, *et al.* Combined treatment with gabapentin and drugs affecting the renin–angiotensin system against electroconvulsions in mice. *Eur J Pharmacol*. 2013;706(1–3):92–7.
53. Granados-Soto V, Argüelles CF. Synergic antinociceptive interaction between tramadol and gabapentin after local, spinal and systemic administration. *Pharmacology*. 2005;74(4):200–8.
54. Sánchez-Romero A, *et al.* Possible Gabapentin Phenytoin Interaction. *Rev*

- Neurol*;16-31;34(10):952-3.
55. Stahl S. *Prescriber's Guide*. 5th ed. Cambridge Medicine. New York;2014. 802p.
  56. Thijs RD, *et al*. Epilepsy in adults. *Lancet*. 2019;393(10172):689–701.
  57. Fisher RS, *et al*. Classificação Operacional das Crises da ILAE: Artigo de Consenso da Comissão da ILAE para a Classificação e Terminologia. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
  58. Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE | Epilepsia: O que é, causas e tratamento - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. Disponível em: <http://hff.min-saude.pt/epilepsia-o-que-e-causas-e-tratamento/>(consultado em Junho de 2020)
  59. Bouhassira D. Neuropathic pain: Definition, assessment and epidemiology. *Rev Neurol (Paris)*. 2019;175(1–2):16–25.
  60. George F. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0432011-de-23122011-jpg.aspx> (consultado em Junho de 2020)
  61. McCarberg B, *et al*. Neuropathic pain: a narrative review of etiology, assessment, diagnosis, and treatment for primary care providers. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(8):1361–9.
  62. Zilliox LA. Neuropathic Pain. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2017;23(2):512–32.
  63. Chen J, *et al*. The  $\alpha 2\delta$ -1-NMDA Receptor Complex Is Critically Involved in Neuropathic Pain Development and Gabapentin Therapeutic Actions. *Cell Rep*. 2018;22(9):2307–21.
  64. Agoglia AE, Herman MA. The center of the emotional universe: Alcohol, stress, and CRF1 amygdala circuitry. *Alcohol*. 2018;72:61–73.
  65. Mason BJ, Quello S, Shadan F. Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(1): 113–124.

66. Lovinger DM. Presynaptic Ethanol Actions: Potential Roles in Ethanol Seeking. *Handbook of Experimental Pharmacology. Springer International Publishing.* 2018; 248; 29–54.
67. Williams SB, *et al.* Glutamate Transmission to Ventral Tegmental Area GABA Neurons Is Altered by Acute and Chronic Ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2018;42(11):2186–95.
68. N’Gouemo P. Voltage-Sensitive Calcium Channels in the Brain: Relevance to Alcohol Intoxication and Withdrawal. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 2018. p. 263–80.
69. Bayard M, McIntyre J, Hill KR, Woodside J. Alcohol Withdrawal Syndrome. *Am Fam Physician.* 2004;69(6):1443–50.
70. Soyka M, Müller CA. Pharmacotherapy of alcoholism—an update on approved and *off-label* medications. *Expert Opin Pharmacother.* 2017;18(12):1187–99.
71. Myrick H, *et al.* A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res.* 2009;33(9):1582–8.
72. Modesto-Lowe V, Huard J, Conrad C. Alcohol withdrawal kindling: is there a role for anticonvulsants? *Psychiatry (Edgmont).* 2005;2(5):25–31.
73. Mason BJ, *et al.* Gabapentin treatment for alcohol dependence a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(1):70–7.
74. Pani PP, Trogu E, Pacini M, Maremmani I. Anticonvulsants for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(2).
75. Watson WP, Robinson E, Little HJ. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology.* 1997;36(10):1369–75.
76. Stock CJ, *et al.* Gabapentin Versus Chlordiazepoxide for Outpatient Alcohol Detoxification Treatment. *Ann Pharmacother.* 2013;47(7–8):961–9.
77. Mirijello A, *et al.* Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs.* 2015;75(4): 353–365.
78. Klein-Schwartz W, Shepherd JG, Gorman S, Dahl B. Characterization of

- gabapentin overdose using a poison center case series. *J Toxicol - Clin Toxicol*. 2003;41(1):11–5.
79. Wills B, *et al*. Clinical outcomes in newer anticonvulsant overdose: a poison center observational study. *J Med Toxicol*. 2014;10(3):254–60.
80. Reus VI, *et al*. The American psychiatric association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry*. 2018;175(1):86–90.
81. Doença bipolar | CUF. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/doenca-bipolar> (consultado em Julho de 2020)
82. McCormick U, Murray B, Mcnew B. Diagnosis and treatment of patients with bipolar disorder: A review for advanced practice nurses. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*. Blackwell Publishing Ltd. 2015;13(4):6.
83. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med*. 2004;10(7):685–92.
84. Connolly KR, Thase ME. The clinical management of bipolar disorder: A review of evidence-based guidelines. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2011;13(4):6.
85. Erfurth A, Kammerer C, Grunze H, Normann C, Walden J. An open label study of gabapentin in the treatment of acute mania. *J Psychiatr Res*. 1998;32(5):261–4.
86. Wang PW, Santosa C, Schumacher M, Winsberg ME, Strong C, Ketter TA. Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2002;4(5):296–301.
87. Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology. *Ann Clin Psychiatry*. 1999;11(4):217–22.
88. Altshuler LL, *et al*. Gabapentin in the acute treatment of refractory bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 1999;1(1):61–5.
89. Pande AC, *et al*. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of

- adjunctive therapy<sup>1</sup>. *Bipolar Disord.* 2000;2(3 Pt2):249–55.
90. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2000;20(6):607–14.
  91. Vieta E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, prophylaxis study of adjunctive gabapentin for bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(3):473–7.
  92. Young LT, et al. Gabapentin as an adjunctive treatment in bipolar disorder. *J Affect Disord.* 1999;55(1):73–7.
  93. Cabras PL, et al. Clinical experience with gabapentin in patients with bipolar or schizoaffective disorder: Results of an open-label study. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(4):245–8.
  94. Astaneh AN, Rezaei O. Adjunctive treatment with gabapentin in bipolar patients during acute mania. *Int J Psychiatry Med.* 2012;43(3):261–71.
  95. Perugi G, et al. Clinical experience using adjunctive gabapentin in treatment-resistant bipolar mixed states. *Pharmacopsychiatry.* 1999;32(4):136–41.
  96. Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Canadian Journal of Psychiatry.* SAGE Publications Inc. 2016;61(9): 540–60.
  97. Yasmin S, et al. Adjunctive gabapentin in treatment-resistant depression: A retrospective chart review. *J Affect Disord.* 2001;63(1–3):243–7.
  98. Vigo D V., Baldessarini RJ. Anticonvulsants in the treatment of major depressive disorder: An overview. *Harv Rev Psychiatry.* 2009;17(4):231–41.
  99. Dudra-Jastrzebska M, Andres-Mach MM, Łuszczki JJ, Czuczwar SJ. Mood disorders in patients with epilepsy. *CNS Drugs.* 2007;59(4):369–378.
  100. Harden CL, et al. A beneficial effect on mood in partial epilepsy patients treated with gabapentin. *Epilepsia.* 1999;40(8):1129–34.
  101. Bandelow B, Michaelis S, Wedekind D. Treatment of anxiety disorders.

- Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):93–106.
102. Assad N, *et al.* Acute Restraint Stress Evokes Anxiety-Like Behavior Mediated by Telencephalic Inactivation and Gabaergic Dysfunction in Zebrafish Brains. *Sci Rep.* 2020;10(1).
  103. Lavigne JE, *et al.* A randomized, controlled, double-blinded clinical trial of gabapentin 300 versus 900 mg versus placebo for anxiety symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;136(2):479–86.
  104. Pande AC, *et al.* Treatment of social phobia with gabapentin: A placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(4):341–8.
  105. Adam F, *et al.* Effects of a single 1200-mg preoperative dose of gabapentin on anxiety and memory. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(10):e223–7.
  106. De-Paris F, *et al.* Effects of gabapentin on anxiety induced by simulated public speaking. *J Psychopharmacol.* 2003;17(2):184–8.
  107. Clarke H, *et al.* Gabapentin reduces preoperative anxiety and pain catastrophizing in highly anxious patients prior to major surgery: A blinded randomized placebo-controlled trial. *Can J Anesth.* 2013;60(5):432–43.
  108. Khezri MB, Oladi MR, Atlasbaf A. Effect of melatonin and gabapentin on anxiety and pain associated with retrobulbar eye block for cataract surgery: A randomized double-blind study. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(6):581–6.
  109. Pathak L, Chaturvedi A. Effect of gabapentin premedication on preoperative anxiety and postoperative pain. *Heal Renaiss.* 2014;11(3):254–9.
  110. Bonanno GA. Loss, Trauma, and Human Resilience: Have We Underestimated the Human Capacity to Thrive after Extremely Aversive Events? *Am Psychol.* 2004;59(1):20-8.
  111. Sharpless BA, Barber JP. A Clinician’s Guide to PTSD Treatments for Returning Veterans. *Prof Psychol Res Pract.* 2011;42(1):8–15.
  112. Hamner MB, Brodrick PS, Labbate LA. Gabapentin in PTSD: A retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Ann Clin Psychiatry.* 2001;13(3):141–6.
  113. Malek-Ahmadi P. Gabapentin and posttraumatic stress disorder. *Ann*

*Pharmacother.* 2003;37(5):664–6.

114. Stein MB, et al. Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *J Trauma Stress.* 2007;20(6):923–32.
115. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) - American Psychiatric Association. 5th ed. Arlington. 2013. Disponível em: <https://books.google.pt/books?hl=pt-PT&lr=&id=-JivBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT18&dq=Arlington:+American+Psychiatric+Publishing%3B+2013.+American+Psychiatric+Association:+Diagnostic+and+statistical+manual+of+mental+disorders.&ots=ceWK13KH6&sig=MZBD2z2ZqSk1mBHxvG>
116. Önder E, Tural Ü, Gökbakan M. Does gabapentin lead to early symptom improvement in obsessive-compulsive disorder? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2008;258(6):319–23.
117. Parthasarathy S, et al. Persistent insomnia is associated with mortality risk. *Am J Med.* 2015;128(3):268-275.e2.
118. Lo H-S, et al. Treatment Effects of Gabapentin for Primary Insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33:84–90.
119. Foldvary-Schaefer N, et al. Gabapentin increases slow-wave sleep in normal adults. *Epilepsia.* 2002;43(12):1493–7.
120. Bazil CW, Battista J, Basner RC. Gabapentin Improves Sleep in the Presence of Alcohol. *Journal of Clinical Sleep Medicine.* 2005;1(3):284-7.
121. Furey SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, 28-day, polysomnographic study of gabapentin in transient insomnia induced by sleep phase advance. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(10):1101–9.
122. Liu GJ, et al. Efficacy and tolerability of gabapentin in adults with sleep disturbance in medical illness: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology.* 2017;8:316.
123. Gironell A, et al. A randomized placebo-controlled comparative trial of gabapentin and propranolol in essential tremor. *Arch Neurol.* 1999;56(4):475–80.

124. W O, et al. Gabapentin for Essential Tremor: A Multiple-Dose, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mov Disord.* 2000;15(4).
125. Tzellos TG, et al. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: A systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35(6):639-56.
126. Arnold LM, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1336-44.
127. Ross JR, et al. Gabapentin is effective in the treatment of cancer-related neuropathic pain: A prospective, open-label study. *J Palliat Med.* 2005;8(6):1118-26.
128. Tsavaris N, et al. Gabapentin monotherapy for the treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: A pilot study. *Pain Med.* 2008;9(8):1209-16.
129. Finck G, et al. Definitions of hot flashes in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16(5):327-33.
130. Stein KD, et al. Impact of hot flashes on quality of life among postmenopausal women being treated for breast cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000;19(6):436-45.
131. Mortimer J. Hormone Replacement Therapy and Beyond. The Clinical Challenge of Menopausal Symptoms in Breast Cancer Survivors. *Geriatrics.* 2002;57(9):25-31.
132. Pandya KJ, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9488):818-24.
133. Loprinzi CL, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: An individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2831-7.
134. Chiappini S, Schifano F. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. *CNS Drugs.* 2016;30(7):647-54.
135. Baird CRW, Fox P, Colvin LA. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the

- effect of methadone: A survey among substance misusers. *Eur Addict Res.* 2014;20(3):115–8.
136. Smith R V, Lofwall MR, Havens JR. Abuse and diversion of gabapentin among nonmedical prescription opioid users in Appalachian Kentucky. *American Journal of Psychiatry.* 2015;172(5): 487–488.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Neuronin 100 mg cápsulas  
Neuronin 300 mg cápsulas  
Neuronin 400 mg cápsulas

Gabapentina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Neuronin e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Neuronin
3. Como tomar Neuronin
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Neuronin
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Neuronin e para que é utilizado

Neuronin pertence a um grupo de medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e a dor neuropática periférica (dor de duração prolongada provocada por lesões nos nervos).

A substância ativa de Neuronin é gabapentina.

Neuronin é utilizado para tratar:

- Várias formas de epilepsia (crises que estão inicialmente limitadas a certas áreas do cérebro quer se alastrem, ou não, para outras áreas cerebrais). O seu médico irá prescrever-lhe Neuronin para ajudar a tratar a epilepsia quando o seu tratamento atual não está a controlar totalmente a sua condição. Deverá tomar Neuronin juntamente com o seu tratamento atual, a menos que tenha sido informado do contrário. Neuronin pode também ser utilizado isoladamente para tratar adultos e crianças com idade superior a 12 anos.

- Dor neuropática periférica (dor de duração prolongada provocada por lesões nos nervos). A dor neuropática periférica (que ocorre principalmente nas pernas e/ou

braços) pode ser provocada por várias doenças diferentes, tais como a diabetes ou herpes zóster (zona). A sensação de dor pode ser descrita como sensação de calor, de queimadura, latejante, descarga, punhalada, cortante, câibra, moimha, formiguento, dormência, picadas, etc.

2. O que precisa de saber antes de tomar Neuronin

Não tome Neuronin

- se tem alergia (hipersensibilidade) à gabapentina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Neuronin:

- se sofre de problemas renais o seu médico poderá prescrever um esquema de tratamento diferente
- se estiver a fazer hemodiálise (remover as impurezas do sangue devido à falência renal), informe o seu médico caso desenvolva dores musculares e/ou fraqueza
- se desenvolver sinais tais como dor de estômago persistente, enjoos e vômitos, contacte o seu médico, imediatamente uma vez que estes poderão ser sintomas de pancreatite aguda (pâncreas inflamado).

Foram notificados casos de abuso e dependência com gabapentina durante a experiência pós-comercialização. Fale com o seu médico se tiver antecedentes de abuso ou dependência.

Um pequeno número de pessoas que iniciaram tratamento com antiepilépticos como a gabapentina teve pensamentos de autoagressão e suicídio. Se a qualquer momento tiver estes pensamentos deve contactar imediatamente o seu médico.

Informação importante sobre reações potencialmente graves

Um pequeno número de pessoas a tomar Neuronin desenvolve uma reação alérgica ou reação na pele potencialmente grave, que pode resultar em problemas mais graves se não forem tratadas. É necessário que conheça os sintomas para que os possa identificar enquanto estiver a tomar Neuronin.

Consulte a descrição destes sintomas na secção 4 deste folheto em "Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos sintomas seguintes após tomar este medicamento, uma vez que podem ser graves".

Fraqueza muscular, sensibilidade ou dor e particularmente se, em simultâneo, sentir mal-estar ou apresentar temperatura elevada que pode ser causada por uma rutura muscular anormal que pode ser fatal e levar a problemas nos rins. Também pode apresentar alteração da cor da urina e uma alteração no resultado da análise sanguínea (nomeadamente aumento da creatina fosfoquinase). Se sentir qualquer um destes sinais ou sintomas, por favor contacte o seu médico imediatamente.

Outros medicamentos e Neurontin  
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Medicamentos que contenham opioides, tais como a morfina  
Se está a tomar medicamentos contendo opioides (tais como a morfina), informe o seu médico ou farmacêutico, uma vez que os opioides podem aumentar o efeito de Neurontin. Adicionalmente, a combinação de Neurontin com opioides pode causar sintomas como sonolência e/ou diminuição da frequência respiratória.

Antiácidos para a indigestão  
A absorção de Neurontin no estômago pode ser diminuída quando se toma ao mesmo tempo Neurontin e antiácidos contendo alumínio e magnésio. Deste modo, recomenda-se que Neurontin seja administrado, pelo menos, 2 horas após a administração do antiácido.

Neurontin:  
- não é esperado que interaja com outros medicamentos antiepilépticos ou com os contraceptivos orais.

- pode interferir com alguns exames laboratoriais. Se tiver de fazer análises à urina informe o seu médico ou hospital acerca dos medicamentos que está a tomar.

Neurontin com alimentos  
Neurontin pode ser administrado com ou sem alimentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Gravidez  
Neurontin não deve ser administrado durante a gravidez, a não ser que o médico lhe tenha dado informação contrária. A mulher com possibilidade de engravidar deve utilizar contraceção eficaz.

Não foram realizados estudos específicos relativos ao uso da gabapentina em mulheres grávidas, mas foi notificado um aumento do risco de malformações no feto com outros medicamentos utilizados no tratamento de crises, especialmente quando administrados em simultâneo, mais que um medicamento para o tratamento das crises. Deste modo, sempre que possível, deve tentar tomar apenas um medicamento para as crises durante a gravidez e apenas sob supervisão do seu médico.

Contacte imediatamente o seu médico se está grávida, pensa estar grávida ou se planeia engravidar, enquanto está a tomar Neurontin. Não pare de tomar este medicamento subitamente, uma vez que pode aumentar o risco de crises epilépticas, que podem ter consequências graves para si e para o seu bebé.

Amamentação  
A substância ativa de Neurontin, a gabapentina, passa para o leite humano. Uma vez que se desconhece o efeito no bebé, recomenda-se que não amamente enquanto estiver a tomar Neurontin.

Fertilidade

Os estudos com animais não revelam qualquer efeito na fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas  
Neurontin pode provocar tonturas, sonolência e cansaço. Não deve conduzir, manobrar máquinas complexas ou participar noutras atividades potencialmente perigosas até saber se este medicamento afeta a sua capacidade para realizar estas atividades.

Neurontin contém lactose  
As cápsulas de Neurontin contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### 3. Como tomar Neurontin

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar qual a dose apropriada para si.

Epilepsia, a dose recomendada é:

Adultos e adolescentes:  
Tome o número de cápsulas conforme indicado. O seu médico irá geralmente aumentar a sua dose gradualmente. A dose inicial será, geralmente, entre 300 mg e 900 mg por dia. Depois, a dose pode ser aumentada conforme indicado pelo seu médico até um máximo de 3600 mg por dia, e o seu médico irá dizer-lhe que a dose deve ser administrada em 3 tomas separadas, isto é, uma de manhã, uma à tarde e uma à noite.

Crianças com idade igual ou superior a 6 anos:

A dose que será administrada à sua criança será decidida pelo médico, uma vez que é calculada com base no peso da criança. O tratamento inicia-se com uma dose inicial baixa, que é gradualmente aumentada durante um período aproximado de 3 dias. A dose habitual para o controlo da epilepsia é de 25-35 mg por kg por dia. A dose total é geralmente administrada em 3 tomas separadas, tomando a(s) cápsula(s) todos os dias, normalmente uma vez de manhã, outra à tarde e outra à noite.

Neurontin não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 6 anos.

Dor Neuropática Periférica, a dose recomendada é:

Adultos:

Tome o número de cápsulas indicado pelo seu médico. O seu médico irá, geralmente, aumentar a sua dose gradualmente. A dose inicial será, geralmente, entre 300 mg e 900 mg por dia. Depois, a dose pode ser aumentada conforme indicado pelo seu médico até um máximo de 3600 mg por dia, e o seu médico irá dizer-lhe que a dose deve ser administrada em 3 tomas separadas, isto é, uma de manhã, uma à tarde e uma à noite.

Se tiver problemas nos rins ou estiver a fazer hemodíalise:

O seu médico poderá prescrever um esquema de tratamento e/ou dose diferentes se tiver problemas nos rins ou estiver a fazer hemodíalise.

Se é um doente idoso (idade superior a 65 anos), deve tomar a dose normal de Neurontin, exceto se tiver problemas nos rins. O seu médico pode prescrever um intervalo entre as doses e/ou doses diferentes se tiver problemas nos rins.

Se tem a impressão que o efeito de Neurontin é demasiado forte ou demasiado fraco, fale com o seu médico ou farmacêutico assim que possível.

Modo de administração

Neurontin destina-se a administração por via oral. Engolir sempre as cápsulas com bastante água.

Continue a tomar Neurontin até o seu médico dizer que pode parar o tratamento.

Se tomar mais Neurontin do que deveria

Doses superiores ao recomendado podem resultar num aumento de efeitos secundários, incluindo perda de consciência, tonturas, visão dupla, alterações da fala, sonolência e diarreia. Contacte de imediato o seu médico ou dirija-se ao serviço de urgência do hospital mais próximo caso tome uma dose de Neurontin superior à prescrita pelo seu médico. Leve consigo as cápsulas que não tomou, juntamente com o blister e a cartongem para que no hospital possam facilmente identificar qual o medicamento que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Neurontin

Se se esqueceu de tomar uma dose, tome-a logo que se lembrar, a não ser que seja hora da próxima dose. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Neurontin

Não pare de tomar Neurontin a não ser por indicação do seu médico. A suspensão do tratamento deverá ser feita gradualmente durante, pelo menos, 1 semana. Se parar de tomar Neurontin subitamente ou antes do seu médico lhe dizer, existe um risco acrescido de crises.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### 4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos sintomas seguintes após a toma deste medicamento, uma vez que podem ser graves:

- reações da pele graves que necessitem de atenção imediata, inchaço dos lábios e cara, erupção da pele e vermelhidão, e/ou queda de cabelo (estes poderão ser sintomas de uma reação alérgica grave)
- dor persistente no estômago, náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de pancreatite aguda (pâncreas inflamado).
- Neurontin pode causar uma reação alérgica grave ou potencialmente fatal que pode afetar a pele ou outras partes do corpo como o fígado ou células do sangue. Poderá ter ou não uma erupção da pele quando tem este tipo de reação. Poderá necessitar de hospitalização ou parar de tomar Neurontin. Contacte o seu médico imediatamente se tiver algum dos seguintes sintomas:

- urticária
- febre
- gânglios inchados que não desaparecem
- inchaço dos lábios e da língua
- amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos
- nódulos negros ou hemorragias (sangramento) não habituais
- cansaço severo ou fraqueza
- dor muscular inesperada
- infecções frequentes

Estes sintomas podem ser os primeiros sinais de uma reação grave. Um médico deverá examiná-lo para decidir se deve continuar a tomar Neurontin.

-Se estiver a fazer hemodíalise, informe o seu médico se sentir dores musculares e/ou fraqueza.

Outros efeitos secundários incluem:

Muito frequentes

(podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas):

- Infecção viral
- Sonolência, tonturas, descoordenação
- Cansaço, febre

Frequentes  
(podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- Pneumonia, infeção respiratória, infeção do trato urinário, inflamação do ouvido ou outras infeções;
- Número de glóbulos brancos baixo
- Anorexia, aumento do apetite
- Hostilidade, confusão, alterações de humor, depressão, ansiedade, nervosismo, dificuldade no pensamento
- Convulsões, movimentos irregulares, dificuldade em falar, perda de memória, tremor, dificuldade em adormecer, dores de cabeça, pele sensível, diminuição da sensibilidade (dormência), dificuldade de coordenação, movimentos oculares não comuns, aumento, diminuição ou ausência de reflexos
- Visão enevada, visão dupla
- Vertigens
- Pressão arterial elevada, vermelhidão ou vasos sanguíneos dilatados
- Dificuldade em respirar, bronquite, garganta irritada, tosse, nariz seco
- Vômitos, náuseas (enjoo), problemas nos dentes, gengivas inflamadas, diarreia, dor de estômago, indigestão, obstipação, boca ou garganta seca, flatulência (gases)
- Inchaço da face, nódulos negros; erupção da pele; comichão; acne
- Dor nas articulações, dor muscular, dor nas costas, espasmos
- Dificuldades na ereção (impotência)
- Inchaço das pernas e braços, dificuldade em andar, fraqueza, dor, mal-estar, sintomas semelhantes a gripe
- Diminuição do número de glóbulos brancos; aumento de peso
- Lesões acidentais; fratura, abrasão

Adicionalmente, em ensaios clínicos com crianças foram notificados frequentemente comportamento agressivo e movimentos espasmódicos.

- Pouco frequentes  
(podem afetar até 1 em 100 pessoas):
- Reações alérgicas como urticária
  - Diminuição dos movimentos
  - Ritmo cardíaco acelerado
  - Inchaço, que pode afetar a cara, tronco e membros
  - Alterações do resultado das análises ao sangue que sugerem problemas no fígado.
  - Debilidade mental
  - Queda
  - Aumento dos níveis de glucose (açúcar) no sangue (maioritariamente observado em doentes diabéticos)

Raros  
(podem afetar até 1 em 1000 pessoas)

- Perda de consciência

- Diminuição dos níveis de glucose (açúcar) no sangue (maioritariamente observado em doentes diabéticos)

Após a comercialização de Neurontin, foram notificados os seguintes efeitos secundários:

- Diminuição das plaquetas (células que fazem a coagulação do sangue)
- Alheiações
- Movimentos anormais como contorção, movimentos espasmódicos e rigidez
- Zumbido nos ouvidos
- Um grupo de efeitos secundários que pode incluir gânglios linfáticos inchados (pequenos nódulos isolados sob a pele), febre, erupção da pele e inflamação do fígado que ocorrem em simultâneo
- Amarelecimento da pele e olhos (icterícia), inflamação do fígado
- Insuficiência renal aguda, incontinência
- Aumento do tecido mamário, aumento mamário
- Acontecimentos adversos após a descontinuação súbita da gabapentina (ansiedade, dificuldade em adormecer, enjoos, dor, suores), dor no peito
- Destruição de fibras musculares (rabdomiólise)
- Alterações nos resultados das análises de sangue (aumento da creatina fosfoquinase)
- Problemas ao nível da função sexual, incluindo incapacidade para alcançar o clímax sexual ou ejaculação tardia
- Níveis baixos de sódio no sangue

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente ao INFARMED, I.P. através dos contactos abaixo. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

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](http://extranet.infarmed.pt/page_seram_frontoffice_seramhomepage)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

##### 5. Como conservar Neurontin

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar as cápsulas de Neurontin acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico.  
Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza.  
Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de Neurontin

A substância ativa é a gabapentina. Cada cápsula de gelatina contém 100 mg, 300 mg ou 400 mg de gabapentina.

Os outros componentes de Neurontin cápsulas são:

Conteúdo da cápsula: lactose mono-hidratada, amido de milho e talco.

Cápsula: gelatina, água purificada e laurilsulfato de sódio.

As cápsulas de 100 mg contêm o corante E171 (dióxido de titânio), as cápsulas de 300 mg contêm os corantes E171 (dióxido de titânio) e E172 (óxido de ferro amarelo) e as cápsulas de 400 mg contêm os corantes E171 (dióxido de titânio) e E172 (óxido de ferro amarelo e vermelho). A tinta de impressão utilizada em todas as cápsulas contém goma-laca, E171 (dióxido de titânio) e E132 (sal de alumínio índigo carmin).

##### Qual o aspeto de Neurontin e conteúdo da embalagem

###### Cápsulas

As cápsulas de 100 mg são brancas gravadas com "Neurontin 100mg" e "PD".

As cápsulas de 300 mg são amarelas gravadas com "Neurontin 300mg" e "PD".

As cápsulas de 400 mg são laranja gravadas com "Neurontin 400mg" e "PD".

Fornecido em embalagens de 20, 30, 50, 60, 84, 90, 98, 100, 200, 500, 1000 cápsulas, acondicionadas em blisters de PVC/PVDC/alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

##### Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Laboratórios Pfizer, Lda  
Lagoas Park, Edifício 10  
2740-271 Porto Salvo

##### Fabricante

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg  
Mooswaldallee 1  
D-79090 Freiburg  
Alemanha

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Nome do Estado-Membro	Nome do medicamento
Austria	Neurontin 300 mg – Hartkapseln, Neurontin 400 mg – Hartkapseln
Bélgica/Luxemburgo	Neurontin 100 mg géules/harde capsules/Hartkapseln, Neurontin 300 mg géules/harde capsules/Hartkapseln, Neurontin 400 mg géules/harde capsules/Hartkapseln
Chipre	Neurontin 300 mg hard capsule, Neurontin 400 mg hard capsule
República Checa	Neurontin 100 mg, Neurontin 300 mg, Neurontin 400 mg
Dinamarca	Neurontin
Estónia	Neurontin
Finlândia	Neurontin 300 mg kapseli, kova, Neurontin 400 mg kapseli, kova
França	Neurontin 100 mg géule, Neurontin 300 mg géule, Neurontin 400 mg géule,
Alemanha	Neurontin 100 mg Hartkapseln, Neurontin 300 mg Hartkapseln, Neurontin 400 mg Hartkapseln
Grecia	Neurontin 300 mg hard capsule, Neurontin 400 mg hard capsule
Hungria	Neurontin 100 mg kemény kapszula Neurontin 300 mg kemény kapszula Neurontin 400 mg kemény kapszula
Islandia	Neurontin
Irlanda	Neurontin 100 mg hard capsules, Neurontin 300mg hard capsules, Neurontin 400mg hard capsules
Italia	Neurontin 100 mg Capsule Rigide, Neurontin 300 mg Capsule Rigide, Neurontin 400 mg Capsule Rigide
Letónia	Neurontin 100 mg cietās kapsulas, Neurontin 300 mg cietās kapsulas, Neurontin 400 mg cietās kapsulas
Lituânia	Neurontin
Malta	Neurontin 100 mg hard capsule, Neurontin 300 mg hard capsule
Holanda	Neurontin 100, harde Capsules 100 mg, Neurontin 300, harde Capsules 300 mg, Neurontin 400, harde Capsules 400 mg
Nomega	Neurontin 100 mg Kapsler, harde, Neurontin 300 mg Kapsler, harde, Neurontin 400 mg Kapsler, harde
Polónia	Neurontin 100, Neurontin 300, Neurontin 400
Portugal	Neurontin
Eslováquia	Neurontin 100 mg tvrdé kapsuly Neurontin 300 mg tvrdé kapsuly Neurontin 400 mg tvrdé kapsuly

APPROVADO EM  
26-05-2015  
INFARMEID

Eslovénia	Neurontin 100 mg trde kapsule, Neurontin 300 mg trde kapsule, Neurontin 400 mg trde kapsule
Espanha	Neurontin 300 mg capsulas duras, Neurontin 400 mg Capsulas Duras
Suécia	Neurontin
Reino Unido	Neurontin 100 mg Hard Capsules, Neurontin 300 mg Hard Capsules, Neurontin 400 mg Hard Capsules

Este folheto foi revisto pela última vez em

PRODUCT MONOGRAPH

Table of Contents

II

**PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....3**

SUMMARY PRODUCT INFORMATION.....3  
INDICATIONS AND CLINICAL USE.....3  
CONTRAINDICATIONS.....3  
WARNINGS AND PRECAUTIONS.....3  
ADVERSE REACTIONS.....8  
DRUG INTERACTIONS.....13  
DOSAGE AND ADMINISTRATION.....15  
OVERDOSAGE.....17  
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY.....17  
STORAGE AND STABILITY.....20  
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING.....20

<sup>Pr</sup> **GD\*-gabapentin**  
(gabapentin)  
Capsules 100 mg, 300 mg, and 400 mg  
Tablets 600 mg and 800 mg

Antiepileptic Agent

**PART II: SCIENTIFIC INFORMATION.....22**

PHARMACEUTICAL INFORMATION.....22  
CLINICAL TRIALS.....22  
DETAILED PHARMACOLOGY.....22  
TOXICOLOGY.....22  
REFERENCES.....26

**PART III: CONSUMER INFORMATION.....27**

**GenMed, a division of Pfizer Canada Inc.**

17,300 Trans-Canada Highway

Kirkland, Quebec H9J 2M5

[www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)

Date of Preparation:  
September 13, 2006

Date of Revision:  
April 19, 2018

**Submission Control No: 214742**

\*TM Pfizer Products Inc.

GenMed, a division of Pfizer Canada Inc., Licensee

©Pfizer Canada Inc. 2018

ANEXO

## GD-GABAPENTIN®

(gabapentin)

### PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

#### SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Nonmedicinal Ingredients
oral	Capsules 100 mg, 300 mg, and 400 mg	Corn starch, lactose, and talc. Capsule shells may contain: FD&C Blue No. 2, gelatin, red iron oxide, silicon dioxide, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, and yellow iron oxide
oral	Tablets 600 mg and 800 mg	Candelilla wax, copolyvidone, corn starch, hydroxypropylcellulose, poloxamer 407 NF, magnesium stearate, and talc.

#### INDICATIONS AND CLINICAL USE

##### Adults

GD-gabapentin (gabapentin) is indicated as adjunctive therapy for the management of patients with epilepsy who are not satisfactorily controlled by conventional therapy.

##### Geriatrics (>65 years of age)

Systematic studies in geriatric patients have not been conducted. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

##### Pediatrics (< 18 years of age)

The safety and efficacy in patients under the age of 18 have not been established. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

#### CONTRAINDICATIONS

##### Hypersensitivity

GD-gabapentin (gabapentin) is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to the drug or to any of the components of the formulation.

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

##### General

GD-gabapentin (gabapentin) is not considered effective in the treatment of absence seizures and should therefore be used with caution in patients who have mixed seizure disorders that include absence seizures.

#### Discontinuation of Treatment with GD-gabapentin

As with other anticonvulsant agents, abrupt withdrawal is not recommended because of the possibility of increased seizure frequency. There have been post-marketing reports of adverse events such as anxiety, insomnia, nausea, pain and sweating following abrupt discontinuation of treatment. (See **ADVERSE REACTIONS, Post-Market Adverse Drug Reactions**). When in the judgement of the clinician there is a need for dose reduction, discontinuation or substitution with an alternative medication, this should be done gradually over a minimum of 1 week (a longer period may be needed at the discretion of the prescriber).

#### Psychomotor Impairment

Patients with uncontrolled epilepsy should not drive or handle potentially dangerous machinery. During clinical trials, the most common adverse reactions observed were somnolence, ataxia, fatigue, and nystagmus. Patients should be advised to refrain from activities requiring mental alertness or physical coordination until they are sure that GD-gabapentin does not affect them adversely.

#### Central Nervous System Depression

##### Respiratory Depression

Gabapentin has been associated with central nervous system (CNS) depression including sedation, somnolence, loss of consciousness as well as serious cases of respiratory depression. Patients with compromised respiratory function, respiratory or neurological disease, renal impairment and the elderly are at higher risk of experiencing these severe adverse effects. Concomitant use of CNS depressants with gabapentin is also a contributing factor.

##### Concomitant Use With Opioids

Concomitant use of opioids with GD-gabapentin potentiates the risk of respiratory depression, profound sedation, syncope, and death. Gabapentin concentrations may also increase in patients receiving concomitant opioid. (See **DRUG INTERACTIONS**).

Patients who require concurrent treatment with opioids or other CNS depressants should be observed carefully for signs and symptoms of CNS depression, and the dose of gabapentin or opioid should be reduced accordingly. See also **DOSEAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations**.

#### Carcinogenesis and Mutagenesis

Gabapentin produced an increased incidence of acinar cell adenomas and carcinomas in the pancreas of male rats, but not female rats or in mice, in oncogenic studies with doses of 2000 mg/kg which resulted in plasma concentrations 14 times higher than those occurring in humans at a dose of 2400 mg/day. The relevance of these pancreatic acinar cell tumours in male rats to humans is unknown, particularly since tumours of ductal rather than acinar cell origin are the predominant form of human pancreatic cancer. (See **TOXICOLOGY, Carcinogenicity Studies**).

### **Dependence/Tolerance**

The abuse and dependence potential of gabapentin has not been evaluated in human studies. Cases of abuse and dependence have been reported in the post-marketing database. These individuals were taking higher than recommended doses of gabapentin for unapproved uses. Most of the individuals described in these reports had a history of polysubstance abuse or used gabapentin to relieve symptoms of withdrawal from other substances. As with any CNS active drug, physicians should carefully evaluate patients for a history of drug abuse and follow such patients closely, observing them for signs of abuse or misuse of GD-gabapentin (e.g. development of tolerance, self-dose escalation, and drug-seeking behavior).

There are rare post-marketing reports of individuals experiencing withdrawal symptoms shortly after discontinuing higher than recommended doses of gabapentin used to treat illnesses for which the drug is not indicated. Such symptoms included agitation, disorientation and confusion after suddenly discontinuing gabapentin that resolved after restarting gabapentin. Most of these individuals had a history of poly-substance abuse or used gabapentin to relieve symptoms of withdrawal from other substances.

### **Hypersensitivity**

#### **Serious Dermatological Reactions**

There have been post-marketing reports of Stevens-Johnson syndrome (SJS) and Erythema multiforme (EM) in patients during treatment with gabapentin. Should signs and symptoms suggest SJS or ER, gabapentin should be discontinued immediately. (see Post-Marketing Adverse Drug Reactions)

There have been reports in the post-marketing experience of hypersensitivity including systemic reactions and cases of urticaria and angioedema. (see Post-Marketing Adverse Drug Reactions)

#### **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)**

Severe, life-threatening, systemic hypersensitivity reactions such as Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome have been reported in patients taking antiepileptic drugs including gabapentin.

It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. Gabapentin should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

Prior to initiation of treatment with gabapentin, the patient should be instructed that a rash or other signs or symptoms of hypersensitivity such as fever or lymphadenopathy may herald a serious medical event and that the patient should report any such occurrence to a physician immediately.

#### **Anaphylaxis**

Gabapentin can cause anaphylaxis. Signs and symptoms in reported cases have included difficulty breathing, swelling of the lips, throat and tongue and hypotension requiring emergency

treatment. Patients should be instructed to discontinue gabapentin and seek immediate medical care should they experience signs or symptoms of anaphylaxis.

### **Neurologic**

Gabapentin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall). There have also been postmarketing reports of agitation, confusion, loss of consciousness and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medication. (See **DOSE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations and Special Patient Populations**).

### **Psychiatric**

#### **Suicidal ideation and behaviour**

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with antiepileptic agents in several indications.

All patients treated with antiepileptic drugs, irrespective of indication, should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviour and appropriate treatment should be considered. Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of suicidal ideation or behaviour emerge.

An FDA meta-analysis of randomized placebo controlled trials, in which antiepileptic drugs were used for various indications, has shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour in patients treated with these drugs. The mechanism of this risk is not known.

There were 43,892 patients treated in the placebo controlled clinical trials that were included in the meta-analysis. Approximately 75% of patients in these clinical trials were treated for indications other than epilepsy and, for the majority of non-epilepsy indications the treatment (antiepileptic drug or placebo) was administered as monotherapy. Patients with epilepsy represented approximately 25% of the total number of patients treated in the placebo controlled clinical trials and, for the majority of epilepsy patients, treatment (antiepileptic drug or placebo) was administered as adjunct to other antiepileptic agents (i.e., patients in both treatment arms were being treated with one or more antiepileptic drug). Therefore, the small increased risk of suicidal ideation and behaviour reported from the meta-analysis (0.45% for patients on antiepileptic drugs compared to 0.24% for patients on placebo) is based largely on patients that received monotherapy treatment (antiepileptic drug or placebo) for non-epilepsy indications. The study design does not allow an estimation of the risk of suicidal ideation and behaviour for patients with epilepsy that are taking antiepileptic drugs, due both to this population being the minority in the study, and the drug-placebo comparison in this population being confounded by the presence of adjunct antiepileptic drug treatment in both arms.

### **Special Populations**

**Pregnant Women:** Based on animal data, gabapentin may cause fetal harm (see **TOXICOLOGY – Reproduction Studies**). In non-clinical studies in mice, rats and rabbits, gabapentin was developmentally toxic (e.g., increased fetal skeletal and visceral abnormalities, and increased embry/foetal mortality) when administered to pregnant animals at doses lower than the maximum recommended human dose (MRHD) of 3600 mg/day on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.

**Teratogenic Potential:** Gabapentin crosses the human placental barrier. Although there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women, congenital malformations and adverse pregnancy outcomes have been reported with gabapentin use, both from literature and Pregnancy Registries. Since the potential risk for humans is uncertain, gabapentin should only be used during pregnancy if the potential benefit to the mother outweighs the potential risk to the fetus. If women decide to become pregnant while taking GD-gabapentin, the use of this product should be carefully re-evaluated.

**Pregnancy Registry:** Physicians are advised to recommend that pregnant patients taking gabapentin enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. This can be done by calling the toll free number 1-888-233-2334, and must be done by patients themselves. Information on the registry can also be found at the following website: <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

**Nursing Women:** Gabapentin is excreted in human milk. There are no controlled studies on the effects of gabapentin on breast-fed infants. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made as to whether to discontinue nursing or to discontinue gabapentin, taking into account the benefit of the drug to the mother.

**Pediatrics:** The safety and efficacy in patients under the age of 18 have not been established.

Safety data in 39 patients between the ages of 12 and 18 years included in the double-blind, placebo-controlled trials showed that, at doses of 900 to 1200 mg/day, the incidence of adverse events in this group of patients was similar to that observed in older individuals.

In controlled clinical trials involving patients, 3 to 12 years of age (N=323), psychiatric adverse events such as emotional lability, hostility, hyperkinesia and thought disorder were reported at a higher frequency in patients treated with gabapentin compared to placebo.

**Geriatrics:** Systematic studies in geriatric patients have not been conducted. Adverse clinical events reported among 59 patients over the age of 65 years treated with GD-gabapentin did not differ from those reported for younger individuals. The small number of individuals evaluated and the limited duration of exposure limits the strength of any conclusions reached about the influence of age, if any, on the kind and incidence of adverse events associated with the use of GD-gabapentin.

As GD-gabapentin is eliminated primarily by renal excretion, dosage adjustment may be required in elderly patients because of declining renal function. (See **DOSAGE AND**

**ADMINISTRATION, Dosing Considerations: ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations and Conditions).**

**Monitoring and Laboratory Tests**

Clinical trials data do not indicate that routine monitoring of clinical laboratory parameters is necessary for the safe use of GD-gabapentin. GD-gabapentin may be used in combination with other commonly used antiepileptic drugs without concern for alteration of the blood concentrations of gabapentin or other antiepileptic drugs.

**ADVERSE REACTIONS**

**Adverse Drug Reaction Overview**

**Commonly Observed Adverse Events**

The most commonly observed adverse events associated with the use of GD-gabapentin (gabapentin) in combination with other antiepileptic drugs, not seen at an equivalent frequency in placebo-treated patients, were somnolence, dizziness, ataxia, fatigue, nystagmus and tremor (See Table 1).

**Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment**

Approximately 6.4% of the 543 patients who received GD-gabapentin in the placebo-controlled studies withdrew due to adverse events. In comparison, approximately 4.5% of the 378 placebo-controlled participants withdrew due to adverse events during these studies. The adverse events most commonly associated with withdrawal were somnolence (1.2%), ataxia (0.8%), fatigue, nausea and/or vomiting and dizziness (all at 0.6%).

**Clinical Trial Adverse Drug Reactions**

*Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.*

**Incidence in Controlled Clinical Trials**

**Adults**

Multiple doses of GD-gabapentin were administered to 543 subjects with partial seizures in placebo controlled clinical trials of 12 weeks duration. In these studies, either GD-gabapentin (at doses of 600, 900, 1200 or 1800 mg/day) or placebo was added to the patient's current antiepileptic drug therapy. Treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 1% of patients participating in these studies are listed in Table 1.

**Table 1 Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in Placebo-Controlled Add-On Trials (Events in at Least 1% of GD-gabapentin Patients and Numerically More Frequent than in the Placebo Group)**

	GD-gabapentin <sup>a</sup> n=543 (%)	Placebo <sup>b</sup> n=378 (%)
<b>Body as a Whole</b>		
Fatigue	11.0	5.0
Weight Increase	2.9	1.6
Back Pain	1.8	0.5
Peripheral Edema	1.7	0.5
<b>Cardiovascular</b>		
Vasodilatation	1.1	0.3
<b>Digestive System</b>		
Dyspepsia	2.2	0.5
Mouth or Throat Dry	1.7	0.5
Constipation	1.5	0.8
Dental Abnormalities	1.5	0.3
Increased Appetite	1.1	0.8
<b>Hematologic and Lymphatic Systems:</b>		
Leukopenia	1.1	0.5
<b>Musculoskeletal</b>		
Myalgia	2.0	1.9
Fracture	1.1	0.8
<b>Nervous System</b>		
Somnolence	19.3	8.7
Dizziness	17.1	6.9
Ataxia	12.5	5.6
Nystagmus	8.3	4.0
Tremor	6.8	3.2
Nervousness	2.4	1.9
Dysarthria	2.4	0.5
Amnesia	2.2	0.0
Depression	1.8	1.1
Thinking Abnormal	1.7	1.3
Twitching	1.3	0.5

**Table 1 Treatment-Emergent Adverse Event Incidence in Placebo-Controlled Add-On Trials (Events in at Least 1% of GD-gabapentin Patients and Numerically More Frequent than in the Placebo Group)**

	GD-gabapentin <sup>a</sup> n=543 (%)	Placebo <sup>b</sup> n=378 (%)
Coordination Abnormal	1.1	0.3
<b>Respiratory System</b>		
Rhinitis	4.1	3.7
Pharyngitis	2.8	1.6
Coughing	1.8	1.3
<b>Skin and Appendages</b>		
Abscess	1.3	0.0
Pruritus	1.3	0.5
<b>Urogenital System</b>		
Impotence	1.5	1.1
<b>Special Senses</b>		
Diplopia	5.9	1.9
Amblyopia	4.2	1.1
<b>Laboratory Deviations</b>		
WBC Decreased	1.1	0.5

<sup>a</sup>Plus background antiepileptic drug therapy. Since GD-gabapentin was administered most often in combination with other antiepileptic agents, it was not possible to determine which agent(s) was associated with adverse events.

#### Dose-Related Treatment Emergent Adverse Events

Among the treatment-emergent adverse events occurring in GD-gabapentin-treated patients, somnolence and ataxia appeared to exhibit a positive dose-response relationship. Patients treated with 1800 mg/day (n=54, from one controlled study) experienced approximately a two-fold increase, as compared to patients on lower doses of 600 to 1200 mg/day (n=489, from several controlled studies), in the incidence of nystagmus (20.4%), tremor (14.8%), rhinitis (13%), peripheral edema (7.4%), coordination abnormal, depression and myalgia (all at 5.6%). Adverse events were usually mild to moderate in intensity, with a median time to resolution of 2 weeks.

Data from long-term, open, uncontrolled studies shows that GD-gabapentin treatment does not result in any new or unusual adverse events.

#### Other Adverse Events Observed in All Clinical Trials

Adverse events that occurred in at least 1% of the 2074 individuals who participated in all clinical trials, only some of which were placebo-controlled, are described below. During these trials, all adverse events were recorded by the clinical investigators using terminology of their own choosing. To provide a meaningful estimate of the proportion of individuals having adverse events, similar types of events were grouped into a smaller number of standardized categories using modified COSTART dictionary terminology. These categories are used in the listing below. The frequencies presented represent the proportion of the 2074 patients exposed to GD-gabapentin who experienced an event of the type cited on at least one occasion while receiving GD-gabapentin. All reported events are included except those already listed in Table 1, those too general to be informative, and those not reasonably associated with the use of the drug.

Events are further classified within body system categories and enumerated in order of decreasing frequency using the following definitions: frequent adverse events are defined as those occurring in at least 1/100 patients; infrequent adverse events are those occurring in 1/100 to 1/1000 patients; rare events are those occurring in fewer than 1/1000 patients.

**Body As A Whole:** *Frequent:* asthenia, malaise, face edema; *Infrequent:* allergy, generalized edema, weight decrease, chill; *Rare:* strange feelings, lassitude, alcohol intolerance, hangover effect.

**Cardiovascular System:** *Frequent:* hypertension; *Infrequent:* hypotension, angina pectoris, peripheral vascular disorder, palpitation, tachycardia, migraine, murmur; *Rare:* atrial fibrillation, heart failure, thrombophlebitis, deep thrombophlebitis, myocardial infarction, cerebrovascular accident, pulmonary thrombosis, ventricular extrasystoles, bradycardia, premature atrial contraction, pericardial rub, heart block, pulmonary embolus, hyperlipidemia, hypercholesterolemia, pericardial effusion, pericarditis.

**Digestive System:** *Frequent:* anorexia, flatulence, gingivitis; *Infrequent:* glossitis, gum hemorrhage, thirst, stomatitis, increased salivation, gastroenteritis, hemorrhoids, bloody stools, fecal incontinence, hepatomegaly; *Rare:* dysphagia, enucleation, pancreatitis, peptic ulcer, colitis, blisters in mouth, tooth disolor, peritiche, salivary gland enlarged, lip hemorrhage, esophagitis, hiatal hernia, hematemesis, proctitis, irritable bowel syndrome, rectal hemorrhage, esophageal spasm.

**Endocrine System:** *Rare:* hyperthyroid, hypothyroid, goiter, hypoenestrogen, ovarian failure, epididymitis, swollen testicle, cushingoid appearance.

**Hematologic and Lymphatic System:** *Frequent:* purpura most often described as bruises resulting from physical trauma; *Infrequent:* anemia, thrombocytopenia, lymphadenopathy; *Rare:* WBC count increased, lymphocytosis, non-Hodgkin's lymphoma, bleeding time increased.

**Musculoskeletal System:** *Frequent:* arthralgia; *Infrequent:* tendinitis, arthritis, joint stiffness, joint swelling, positive Romberg test; *Rare:* costochondritis, osteoporosis, bursitis, contracture.

**Nervous System:** *Frequent:* vertigo, hyperkinesia, paresthesia, decreased or absent reflexes, increased reflexes, anxiety, hostility; *Infrequent:* CNS tumors, syncope, dreaming abnormal, aphasia, hyposthesia, intracranial hemorrhage, hypotonia, dysesthesia, paresis, dystonia.

hemiplegia, facial paralysis, stupor, cerebellar dysfunction, positive Babinski sign, decreased position sense, subdural hematoma, apathy, hallucination, decrease or loss of libido, agitation, paranoia, depersonalization, euphoria, feeling high, doped-up sensation, suicide attempt, psychosis; *Rare*: choroarthritis, orofacial dyskinesia, encephalopathy, nerve palsy, personality disorder, increased libido, subdued temperament, apraxia, fine motor control disorder, meningismus, local myoclonus, hyperesthesia, hypokinesia, mania, neurosis, hysteria, antisocial reaction, suicide.

**Respiratory System:** *Frequent:* pneumonia; *Infrequent:* epistaxis, dyspnea, apnea; *Rare:* mucositis, aspiration pneumonia, hyperventilation, hiccups, laryngitis, nasal obstruction, snoring, bronchospasm, hyperventilation, lung edema.

**Dermatological:** *Infrequent:* alopecia, eczema, dry skin, increased sweating, urticaria, hirsutism, seborrhea, cyst, herpes simplex; *Rare:* herpes zoster, skin discolor, skin papules, photosensitive reaction, leg ulcer, scalp seborrhea, psoriasis, desquamation, maceration, skin nodules, subcutaneous nodule, melanosis, skin necrosis, local swelling.

**Urogenital System:** *Infrequent:* hematuria, dysuria, urination frequency, cystitis, urinary retention, urinary incontinence, vaginal hemorrhage, amenorrhea, dysmenorrhea, menorrhagia, breast cancer, unable to climax, ejaculatory abnormal; *Rare:* kidney pain, leukorrhea, pruritus genital, renal stone, acute renal failure, anuria, glycosuria, nephrosis, nocturia, pyuria, urination urgency, vaginal pain, breast pain, testicle pain.

**Special Senses:** *Frequent:* abnormal vision; *Infrequent:* cataract, conjunctivitis, eyes dry, eye pain, visual field defect, photophobia, bilateral or unilateral ptosis, eye hemorrhage, hordeolum, hearing loss, earache, tinnitus, inner ear infection, otitis, taste loss, unusual taste, eye twitching, ear fullness; *Rare:* eye itching, abnormal accommodation, perforated ear drum, sensitivity to noise, eye focusing problem, watery eyes, retinopathy, glaucoma, iritis, corneal disorders, lacrimal dysfunction, degenerative eye changes, blindness, retinal degeneration, mitosis, choroiditis, strabismus, eustachian tube dysfunction, labyrinthitis, otitis externa, odd smell.

#### **Post-Market Adverse Drug Reactions**

Sudden, unexplained deaths in patients with epilepsy have been reported where a causal relationship to treatment with gabapentin has not been established.

Post-marketing adverse events that have been reported, which may have no causal relationship to gabapentin, are as follows: agitation, amylolytic reaction, angioedema, blood creatine phosphokinase increased, blood glucose abnormal, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, fall, gynecomastia, hepatic function abnormal, hepatitis, hepatitis cholestatic, hepatitis fulminant, hyperglycemia, hypoglycemia, hypersensitivity, hypotranxia, jaundice, loss of consciousness, pancreatitis, pulmonary edema, renal failure acute, rabdomyolysis, sexual dysfunction (including changes in libido, ejaculation disorders and anorgasmia), Stevens-Johnson syndrome.

Adverse events following the abrupt discontinuation of gabapentin have also been reported during postmarketing experience. The most frequently reported events were anxiety, insomnia,

nausea, pain and sweating.

#### **DRUG INTERACTIONS**

##### **Overview**

*In vitro* studies were performed to investigate the potential of gabapentin to inhibit the major cytochrome P<sub>450</sub> enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4) that mediate drug and xenobiotic metabolism, using isoform selective marker substrates and human liver microsomal preparations. Only at the highest concentration tested (171 µg/mL; 1 mM) was a slight degree of inhibition (14% to 30%) observed with isoform CYP2A6. No inhibition was observed with any of the other isoforms tested at gabapentin concentrations up to 171 µg/mL (approximately 1.5 times the C<sub>max</sub> at 3600 mg/day). Gabapentin is not an inducer of cytochrome P<sub>450</sub> enzymes.

At plasma concentrations associated with doses up to 3600 mg/day (C<sub>max</sub> 11.6 µg/mL), the highest recommended daily dose, a metabolically-based interaction between gabapentin and a drug whose clearance is dependent upon the major cytochrome P450 enzymes is unlikely.

Gabapentin is not metabolized to a significant extent in humans and does not interfere with the metabolism of commonly administered antiepileptic drugs. (See **DRUG INTERACTIONS, Drug-Drug Interactions - Antiepileptic agents**). Gabapentin also shows a low level of binding to plasma proteins (approximately 3%) and is eliminated solely by renal excretion as unchanged drug. (See **ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY**). Consequently, there have been few drug interactions described in which the pharmacokinetics of gabapentin or other co-administered drugs were affected to an appreciable extent.

##### **Drug-Drug Interactions**

The drug interaction data described in this subsection were obtained from studies involving healthy adults and adult patients with epilepsy:

##### ***Antiepileptic Agents***

**There is no interaction between GD-gabapentin (gabapentin) and phenytoin, valproic acid, carbamazepine, or phenobarbital. Consequently, GD-gabapentin may be used in combination with other commonly used antiepileptic drugs without concern for alteration of the plasma concentrations of gabapentin or the other antiepileptic drugs.**

##### ***Hydrocodone***

Co-administration of single doses of gabapentin (125 mg to 500 mg; N= 48) and hydrocodone (10 mg; N= 50) decreased the C<sub>max</sub> and AUC values of hydrocodone in a dose-dependent manner relative to administration of hydrocodone alone. The C<sub>max</sub> and AUC values for hydrocodone were 2% and 4% lower, respectively, after administration of 125 mg gabapentin and 16% and 22% lower, respectively, after administration of 500 mg gabapentin. The mechanism for this interaction is unknown. Hydrocodone increased gabapentin AUC values by

14%. The magnitude of interaction with higher doses of gabapentin is not known.

#### **Morphine**

A literature article reported that when a 60 mg controlled release morphine capsule was administered 2 hours prior to a 600 mg gabapentin capsule in healthy volunteers (N=12), mean gabapentin AUC increased by 44% compared to gabapentin administered without morphine. Morphine pharmacokinetic parameter values were not affected by administration of gabapentin 2 hours after morphine in this study. Because this was a single dose study, the magnitude of the interaction at steady state and at higher doses of gabapentin are not known.

#### **Naproxen**

In healthy adult volunteers (N=18), the co-administration of single doses of naproxen sodium capsules (250 mg) and gabapentin (125 mg) increased the amount of gabapentin absorbed by 12% to 15%. Gabapentin did not affect naproxen pharmacokinetic parameters in this study. These doses are lower than the therapeutic doses for both drugs. Therefore, the magnitude of interaction at steady state and within the recommended dose ranges of either drug is not known.

#### **Oral Contraceptives**

Coadministration of gabapentin with the oral contraceptive Norelstrin® does not influence the steady-state pharmacokinetics of norethindrone or ethinyl estradiol.

#### **Antacids**

Coadministration of gabapentin with an aluminum and magnesium-based antacid reduces gabapentin bioavailability by up to 20%. Although the clinical significance of this decrease is not known, co-administration of similar antacids and gabapentin is not recommended.

#### **Cimetidine**

A slight decrease in renal excretion of gabapentin observed when it is coadministered with cimetidine is not expected to be of clinical importance. The effect of gabapentin on cimetidine has not been evaluated.

#### **Probenecid**

Renal excretion of gabapentin is unaltered by probenecid.

#### **Drug-Food Interactions**

GD-gabapentin is given orally with or without food.

#### **Drug-Herb Interactions**

Interactions with herbal products have not been established.

#### **Drug-Laboratory Interactions**

For urinary protein determination the sulfosalicylic acid precipitation procedure is recommended, as false positive readings were reported with the Ames N-Multistix SG® dipstick test, when gabapentin or placebo was added to other anticonvulsant drugs.

## **DOSE AND ADMINISTRATION**

### **Dosage Considerations**

Because GD-gabapentin is eliminated solely by renal excretion, dosage adjustments are recommended for patients with renal impairment (including elderly patients with declining renal function) and patients undergoing hemodialysis. (See **DOSE AND ADMINISTRATION, Special Patient Populations, Table 2** and **WARNINGS AND PRECAUTIONS, Neurology**).

#### **Adults:**

GD-gabapentin (gabapentin) is given orally with or without food.

**Initial dose:** The starting dose is 300 mg three times a day.

**Dose Range:** The dose may be increased, depending on the response and tolerance of the patient, using 300 or 400 mg capsules, or 600 or 800 mg tablets 3 times a day up to 1800 mg/day. In clinical trials, the effective dosage range was 900 to 1800 mg/day, given 3 times a day using 300 mg or 400 mg capsules, or 600 mg or 800 mg tablets. Doses up to 2400 mg/day have been well tolerated in long-term open-label clinical studies. Doses of 3600 mg/day have also been administered to a small number of patients for a relatively short duration and have been well tolerated.

Although data from clinical trials suggest that doses higher than 1200 mg/day may have increased efficacy in some patients, higher doses may also increase the incidence of adverse events. (See **ADVERSE REACTIONS**).

**Maintenance:** Daily maintenance doses should be given in three equally divided doses, and the maximum time between doses in a three times daily schedule should not exceed 12 hours to prevent breakthrough convulsions. It is not necessary to monitor gabapentin plasma concentrations in order to optimize GD-gabapentin therapy. Further, as there are no drug interactions with commonly used antiepileptic drugs, GD-gabapentin may be used in combination with these drugs without concern for alteration of plasma concentrations of either gabapentin or other antiepileptic drugs.

#### **Discontinuation of Treatment, Dose Reduction or Initiation of Adjunctive Antiepileptic**

**Therapy:** If GD-gabapentin dose is reduced, discontinued or substituted with an alternate anticonvulsant or an alternate anticonvulsant is added to GD-gabapentin therapy, this should be done gradually over a minimum of 1 week (a longer period may be needed at the discretion of the prescriber. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

**Special Patient Populations:**

**Geriatrics and Renal Impairment:** Due to the primarily renal excretion of GD-gabapentin, the following dosage adjustments are recommended for elderly patients with declining renal function, patients with renal impairment and patients undergoing hemodialysis. (See **DOSSAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations; ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY, Special Populations**).

**Table 2. Dosage of GD-gabapentin in Adults Based on Renal Function**

Renal Function Creatinine Clearance (mL/min)	Total Daily Dose Range <sup>1</sup> (mg/day)	Dose Regimen <sup>2</sup>
≥60	900-3600	Total daily dose (mg/ day) should be divided by 3 and administered three times daily (TID)
>30-59	400-1400	Total daily dose (mg/ day) should be divided by 2 and administered twice daily (BID)
>15-29	200-700	Total daily dose (mg/ day) should be administered once daily (QD)
15	100-300	Total daily dose (mg/ day) should be administered once daily (QD).  For patients with creatinine clearance <15 mL/min, reduce daily dose in proportion to creatinine clearance (eg, patients with a creatinine clearance of 7.5 mL/min should receive one-half the daily dose that patients with a creatinine clearance of 15 mL/min receive)
Post-hemodialysis Supplemental Dose (mg)		
Hemo-dialysis	125-350	Patients on hemodialysis should receive maintenance doses as indicated and an additional post-hemodialysis dose administered after each 4 hours of hemodialysis.

The table lists the recommended dose to be administered. When the recommended dose is unobtainable with the available dosage strengths, in these cases, dose selection should be based on available dosage strengths, clinical judgement and tolerability.

<sup>2</sup> Physician should administer the dose regimen according to the response and tolerance of the patient.

**Pediatrics:** GD-gabapentin is not indicated for use in children under 18 years of age. (See **INDICATION; WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations**).

**Hepatic Impairment:** Because gabapentin is not metabolized to a significant extent in humans, no studies have been performed in patients with hepatic impairment.

### **Missed Dose**

Physicians should instruct their patients that if a dose is missed, the next one should be taken as soon as possible. However, if it is within 4 hours of the next dose, the missed dose is not to be taken and the patient should return to the regular dosing schedule. To avoid breakthrough convulsions the maximum time between doses should not exceed 12 hours.

### **OVERDOSAGE**

**For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Center.**

### **Symptoms of Overdosage**

Acute, life-threatening toxicity has not been observed with GD-gabapentin (gabapentin) overdoses of up to 49 grams ingested at one time. In these cases, dizziness, double vision, slurred speech, drowsiness, loss of consciousness, lethargy and mild diarrhea were observed. All patients recovered with supportive care.

Overdoses of gabapentin, particularly in combination with other CNS depressant medications, including opioids, can result in coma and death.

An oral lethal dose of gabapentin was not identified in mice and rats given doses as high as 8000 mg/kg. Signs of acute toxicity in animals included ataxia, laboured breathing, ptosis, hypochvity, or excitation.

### **Treatment of Overdosage**

Gabapentin can be removed by hemodialysis. Although hemodialysis has not been performed in the few overdose cases reported, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

Reduced absorption of gabapentin at higher doses may limit drug absorption at the time of overdosing and, hence, reduce toxicity from overdoses.

In managing overdose, consider the possibility of multiple drug involvement.

### **ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY**

#### **Mechanism of Action**

GD-gabapentin (gabapentin) readily enters the brain and prevents seizures in a number of animal models of epilepsy. Gabapentin is structurally related to the neurotransmitter GABA (gamma-aminobutyric acid), but does not possess affinity for either GABA<sub>A</sub> or GABA<sub>B</sub> receptor.

Gabapentin binds with high affinity to the  $\alpha_2\text{-}\delta$  (alpha-2-delta) subunit of voltage-gated calcium channels. Broad panel screening suggests it does not bind to other neurotransmitter receptors of the brain and does not interact with sodium channels.

The relevance of the binding activity of gabapentin to the anticonvulsant effects in animal models and in humans remains to be established (See DETAILED PHARMACOLOGY).

### **Pharmacokinetics**

All pharmacological actions following gabapentin administration are due to the activity of the parent compound; gabapentin is not metabolized to a significant extent in humans.

Plasma gabapentin concentrations are dose-proportional at doses of 300 to 400 mg q8h, ranging between 14  $\mu\text{g/mL}$  and 10  $\mu\text{g/mL}$ , but are less than dose-proportional above the clinical range (>600 mg q8h). There is no correlation between plasma levels and efficacy.

Gabapentin pharmacokinetics are not affected by repeated administration, and steady state plasma concentrations are predictable from single dose data. Gabapentin steady-state pharmacokinetics are similar for healthy subjects and patients with epilepsy receiving antiepileptic agents.

**Absorption:** Following oral administration of GD-gabapentin (gabapentin), peak plasma concentrations are observed within 2 to 3 hours. Absolute bioavailability of a 300 mg dose of GD-gabapentin capsules is approximately 59%. At doses of 300 and 400 mg, gabapentin bioavailability is unchanged following multiple dose administration.

Food has no effect on the rate or extent of absorption of gabapentin.

**Distribution:** Less than 3% of gabapentin is bound to plasma proteins. The apparent volume of distribution of gabapentin after 150 mg intravenous administration is 58+6 L (Mean  $\pm$  SD). In patients with epilepsy, gabapentin concentrations in cerebrospinal fluid are approximately 20% of corresponding steady-state trough plasma concentrations.

**Metabolism:** Gabapentin is not metabolized to a significant extent in humans. Gabapentin does not induce or inhibit hepatic mixed function oxidase enzymes responsible for drug metabolism and does not interfere with the metabolism of commonly coadministered antiepileptic drugs.

**Excretion:** Gabapentin is eliminated solely by renal excretion as unchanged drug, and can be removed from plasma by hemodialysis. Gabapentin elimination rate constant, plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance. The elimination half-life of gabapentin is independent of dose and averages 5 to 7 hours in subjects with normal renal function.

Table 3 summarizes the mean steady-state pharmacokinetic parameters of GD-gabapentin capsules.

**Table 3. Summary of GD-gabapentin (gabapentin) Mean Steady-State Pharmacokinetic Parameters in Adults Following Q8H Administration**

Pharmacokinetic Parameter	300 mg (N = 7)	400 mg (N = 11)
C <sub>max</sub> (µg/mL)	4.02	5.50
t <sub>max</sub> (hr)	2.7	2.1
T <sub>1/2</sub> (hr)	5.2	6.1
AUC <sub>0-∞</sub> (µg•hr/mL)	24.8	33.3
AEE <sub>6</sub> <sup>a</sup>	NA	63.6

<sup>a</sup>Amount excreted in urine (% of dose)  
NA = Not available

### Bioequivalence of Dosage Forms

GD-gabapentin 600 mg and 800 mg tablets are bioequivalent to two 300 mg capsules and two 400 mg capsules, respectively. The results of a single-dose, two-way crossover, comparative bioavailability study in the fasted state comparing GD-gabapentin 600 mg tablets and 2 x 300 mg GD-gabapentin capsules are summarized below.

**Table 4. Summary Table of the Comparative Bioavailability Data GD-gabapentin 600 mg tablets and GD-gabapentin 2 x 300 mg capsules**

Parameter	GD-gabapentin 600 mg tablets		2 x 300 mg capsules		% Ratio of Geometric Means
	Arithmetic (CV%)	Geometric	Arithmetic (CV%)	Geometric	
Mean values from measured data					
AUC <sub>t</sub> (µg•hr/mL)	51.3 (31.8)	48.9	46.8 (28.4)	45.2	108
AUC <sub>∞</sub> (µg•hr/mL)	52.5 (30.2)	50.4	47.7 (27.1)	46.1	109
C <sub>max</sub> (µg/mL)	4.94 (30.9)	4.71	4.48 (25.9)	4.35	108
T <sub>max</sub> (hr)	3.2 (27.3)	-	3.5 (34.1)	-	-
T <sub>1/2</sub> (hr)	15.6 (88.2)	-	15.4 (90.5)	-	-

### Special Populations and Conditions

#### Pediatrics

There are no pharmacokinetic data available in children under 18 years of age.

## Geriatrics

Apparent oral clearance (CL/F) of gabapentin decreased as age increased, from about 225 mL/min in subjects under 30 years of age to about 125 mL/min in subjects over 70 years of age. Renal clearance (CL<sub>r</sub>) of gabapentin also declined with age; however, this decrease can largely be explained by the decline in renal function. Reduction of gabapentin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations**).

## Hepatic Insufficiency

Because gabapentin is not metabolized to a significant extent in humans, no study was performed in patients with hepatic impairment.

## Renal Insufficiency

In patients with impaired renal function, gabapentin clearance is markedly reduced and dosage adjustment is necessary. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations and Special Patient Populations, Table 2**).

## Hemodialysis

In a study in anuric subjects (N=11), the apparent elimination half-life of gabapentin on non-dialysis days was about 132 hours; during dialysis the apparent half-life of gabapentin was reduced to 3.8 hours. Hemodialysis thus has a significant effect on gabapentin elimination in anuric subjects.

Dosage adjustment in patients undergoing hemodialysis is necessary. (See **DOSAGE AND ADMINISTRATION, Dosing Considerations and Special Patient Populations, Table 2**).

## STORAGE AND STABILITY

Capsules: Store at controlled room temperature, 15-30°C.

Tablets: Store at controlled room temperature, 20-25°C.

## DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

GD-gabapentin (gabapentin) capsules and tablets are supplied as follows:

### 100-mg capsules:

Hard gelatin CONI-SNAP<sup>®</sup> capsules with white opaque body and cap printed with "PD" on one side and "Neurontin/100 mg" on the other. -bottles of 100 capsules

### 300-mg capsules:

Hard gelatin CONI-SNAP<sup>®</sup> capsules with yellow opaque body and cap printed with "PD" on one

side and "Neurontin/300 mg" on the other. -bottles of 100 capsules

**400-mg capsules:**

Hard gelatin CONI-SNAP<sup>®</sup> capsules with orange opaque body and cap printed with "PD" on one side and "Neurontin/400 mg" on the other. -bottles of 100 capsules

**600 mg tablets:**

White, elliptical, biconvex, film-coated tablet with bisecting score on both sides and debossed with "NT" and "16" on one side. -bottles of 100 tablets

**800 mg tablets:**

White, elliptical biconvex, film-coated tablet with bisecting score on both sides and debossed "NT" and "26" on one side. -bottles of 100 tablets

Capsules contain: gabapentin, lactose, corn starch, and talc. Capsule shells may contain : gelatin, titanium dioxide, silicon dioxide, sodium lauryl sulfate, yellow iron oxide, red iron oxide, and FD&C Blue No. 2.

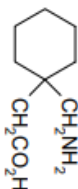
Tablets contain: gabapentin, poloxamer 407 NF, copolyvidone, corn starch, magnesium stearate, hydroxypropylcellulose, talc and candellilla wax.

## PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

### PHARMACEUTICAL INFORMATION

#### Drug Substance

Proprietary Name: GD-gabapentin  
Proper name: gabapentin  
Chemical name: 1-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid  
Molecular formula:  $C_8H_{17}NO_2$   
Molecular weight: 171.24  
Structural formula:



Description: A white to off white crystalline solid. Freely soluble in water and both basic and acidic aqueous solutions.  $pK_{a1} = 3.68$ ;  $pK_{a2} = 10.70$ ; partition coefficient at pH 7.4 = 1.25 (Log P)

#### CLINICAL TRIALS

In placebo-controlled trials of 12 weeks duration in patients not satisfactorily controlled with current antiepileptic drugs, GD-gabapentin (gabapentin), when added to current antiepileptic therapy, was superior to placebo in reducing the frequency of both simple and complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures. Further analysis of data indicated a higher efficacy for complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures as compared to all seizure types. Doses ranged from 900 to 1800 mg/day, with a median dose of 1200 mg/day.

Long-term, open, uncontrolled studies in drug-resistant patients for periods of up to 18 months demonstrated that doses up to 3600 mg/day did not result in anything unusual in the type or frequency of adverse events.

#### DETAILED PHARMACOLOGY

##### Animal Pharmacology

##### **In Vitro Studies**

The mechanism of the anticonvulsant action of gabapentin appears to be distinctly different from that of other antiepileptic drugs. Although structurally similar to GABA, gabapentin at concentrations up to 1000  $\mu$ M, did not bind to GABA receptors, it was not metabolized to GABA or a GABA agonist, and it did not inhibit the uptake of GABA or its degradation by

GABA-transaminase. Therefore, it does not appear to act through any known GABA mechanism, in contrast to the benzodiazepines, barbiturates, sodium valproate and other similar agents. Gabapentin (0.01-100  $\mu$ M) did not interact with neuronal sodium channels or L-type calcium channels, in contrast to phenytoin, carbamazepine and sodium valproate which interact with these to promote the stability of excitable membranes. Finally, gabapentin (0.01-100  $\mu$ M) did not interact with glutamate, glycine or N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, in contrast to other drugs that have demonstrated anticonvulsant activity in animal models following interaction with these receptors. These neurophysiological findings indicate that gabapentin has a mechanism of action different from that of commonly used antiepileptic drugs.

Gabapentin binds with high affinity to the  $\alpha$ - $\delta$  (alpha-2-delta) subunit of voltage-gated calcium channels. Autoradiographic studies have confirmed that there are high levels of gabapentin binding in the outer layers of the cerebral cortex and other regions of the brain with major excitatory input, such as the hippocampus and cerebellum, that are known to be associated with seizure activity.

#### **In Vivo Studies**

Gabapentin has been shown to have anticonvulsant activity in animal models typically used to characterize anticonvulsant activity. Gabapentin prevented seizures induced by maximal electroshock in mice and rats in a dose-dependent manner (ED50, 200 mg/kg and 9 mg/kg in mice and rats, respectively). Peak anticonvulsant effects were seen approximately 120-240 minutes post dose.

Gabapentin prevented threshold clonic convulsions induced by the convulsant pentylenetetrazol in mice (ED50 4.50 mg/kg); the threshold dose of pentylenetetrazol needed to produce clonic seizures was significantly elevated by gabapentin.

Gabapentin treatment prevented tonic extensor seizures in mice from a variety of convulsant agents, including bicuculline, picrotoxin, strychnine and thiosemicarbazide.

Administration of gabapentin to kindled rats significantly reduced motor seizures from electrical stimulation of the brain, but had relatively little effect on the threshold for electrical after discharges at the site of stimulation.

Experiments with genetically-susceptible animals showed that gabapentin prevented generalized convulsive seizures. However, results with other genetic models indicated that gabapentin would be ineffective against photosensitive myoclonic seizures and absence seizures.

The anticonvulsant effects of gabapentin add to those of several other anticonvulsants against maximal electroshock in mice, thus suggesting that gabapentin would be useful as add-on therapy.

#### **TOXICOLOGY**

##### **Acute Toxicity:**

Gabapentin exhibited a very low order of acute toxicity in rodents and monkeys. In adult and 3

week old mice, no deaths occurred and median lethal doses (MLD<sub>50</sub>'s) were not identified, being greater than 8000, 2000, and 4000 mg/kg by the oral, intravenous, and subcutaneous routes, respectively. In adult and 3 week old rats, MLD<sub>50</sub>'s after single oral and intravenous doses were greater than 8000 and 2000 mg/kg, respectively. No signs of toxicity were noted in monkeys given single oral doses of gabapentin up to 1250 mg/kg.

#### **Chronic Toxicity:**

Multidose oral administration of gabapentin was well tolerated in all species tested (mice, rats, dogs, monkeys). Decreased body weight gain was observed in rats; hypoactivity, emesis, and salivation were observed in dogs; and changes in fecal consistency were noted in all species except mice. Increased kidney weights in male rats correlated with the accumulation of hyaline droplets in renal proximal tubular epithelium. No changes were found in the kidneys of female rats. Reversible increases in liver weight were observed in rats administered gabapentin at 3000 mg/kg for 13 weeks or 1500 mg/kg for 26 weeks, and in dogs at 2000 mg/kg for 6 months. No pathologic findings were noted in mice given up to 2000 mg/kg gabapentin for 13 weeks or in monkeys given up to 500 mg/kg for 52 weeks.

In rats, plasma gabapentin concentrations increased with increasing dose. The increases were not dose proportional between 2000 and 3000 mg/kg, suggesting saturation of absorption at high doses.

#### **Carcinogenesis and Mutagenesis:**

Gabapentin was given in the diet to mice at 200, 600, and 2000 mg/kg/day and to rats at 250, 1000, and 2000 mg/kg/day for 2 years. A statistically significant increase in the incidence of pancreatic acinar cell tumours was found only in male rats at the highest dose, but not in female rats or in mice of either sex. Peak plasma drug concentrations and areas under the concentration time curve in rats at 2000 mg/kg are 20 times higher than the therapeutic concentrations in humans given 1200 mg/day and are 14 times higher than the therapeutic concentrations in humans given 2400 mg/day.

The pancreatic acinar cell tumours in male rats are low grade malignancies, did not affect survival, did not metastasize or invade surrounding tissue, and were similar to those seen in concurrent controls. Furthermore, higher concentrations of gabapentin in pancreas relative to plasma have been observed in rats but not monkeys, which may account for the species-specific effects.

The relevance of these pancreatic acinar cell tumours in male rats to carcinogenic risk in humans is unclear, as the biologic characteristics of the tumours in rats are unlike those observed in humans. Ductal carcinoma comprise over 90% of all primary cancers of human exocrine pancreas, whereas acinar cell adenomas represent the primary pancreatic exocrine tumours in rats. In humans, pancreatic neoplasia exhibit local and distant tumour spread at the time of diagnosis. Metastasis occurs in 67% of cases, and survival is between 2 and 6 months after diagnosis. In contrast, pancreatic acinar cell tumours in male rats given gabapentin did not metastasize, exhibit aggressive behaviour or affect survival.

Gabapentin has no genotoxic potential. It was not mutagenic in the Ames bacterial plate incorporation assay or at the HGPRT locus in mammalian cells in the presence or absence of

metabolic activation. Gabapentin did not induce structural chromosome aberrations in mammalian cells *in vitro* or *in vivo*, and did not induce micronucleus formation in the bone marrow of hamsters.

#### **Reproduction Studies:**

In a fertility and general reproduction study in rats with dietary doses of gabapentin up to 2000 mg/kg (approximately 5 times the maximum daily human dose, on a mg/m<sup>2</sup> basis), no adverse effects were noted on fertility, pre-ovulatory interval, pregnancy rate, gestation length, parturition, nesting/nursing behaviour, or lactation.

Gabapentin did not increase the incidence of malformations, compared to controls, in the offspring of mice, rats, or rabbits at doses up to 50, 30, and 25 times, respectively, the daily human dose of 3600 mg (4, 5 or 8 times, respectively, the human daily dose, on a mg/m<sup>2</sup> basis).

When pregnant mice received oral doses of gabapentin (500, 1000, or 3000 mg/kg/day) during the period of organogenesis, embryofetal toxicity (increased incidences of skeletal variations) was observed at 1000 and 3000 mg/kg/day (17 and 50 times, respectively the human daily dose of 3600 mg; 1.3 and 4 times, respectively, the human daily dose on a mg/m<sup>2</sup> basis). The no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in mice was observed at 500 mg/kg/day (8 times the human daily dose of 3600 mg; 0.7 times the human daily dose, on a mg/m<sup>2</sup> basis).

In studies in which rats received oral doses of gabapentin (500 to 2000 mg/kg/day) during pregnancy, adverse effect on offspring development (increased incidences of hydroneurter and/or hydrocephrosis) were observed at all doses. The lowest dose tested is similar to the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

When pregnant rabbits were treated with gabapentin during the period of organogenesis, an increase in embryofetal mortality was observed at all doses tested (60, 300, or 1500 mg/kg.). The lowest dose tested is less than the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

In a published study, gabapentin (400 mg/kg/day) was administered by intraperitoneal injection to neonatal mice during the first postnatal week, a period of synaptogenesis in rodents (corresponding to the last trimester of pregnancy in humans). Gabapentin caused a marked decrease in neuronal synapse formation in brains of intact mice and abnormal neuronal synapse formation in a mouse model of synaptic repair. Gabapentin has been shown *in vitro* to interfere with activity of the  $\alpha_2\delta$  subunit of voltage-activated calcium channels, a receptor involved in neuronal synaptogenesis. The clinical significance of these findings is unknown.

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**  
 These highlights do not include all the information needed to use NEURONTIN safely and effectively. See the full prescribing information for NEURONTIN.

NEURONTIN® (gabapentin) capsules, for oral use  
 NEURONTIN® (gabapentin) oral solution  
 Inhaled U.S. Approval: 1993

**INDICATIONS AND USAGE**

- NEURONTIN is indicated for:
  - Postherpetic neuralgia in adults (1)
  - Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures, with and without secondary generalization, in adults and pediatric patients 3 years and older with epilepsy (1)

**DOSEAGE AND ADMINISTRATION**

- Postherpetic Neuralgia (2.1)
  - Dose can be titrated up as needed to a dose of 1800 mg/day
  - Day 1: Single 300 mg dose
  - Day 2: 600 mg/day (i.e., 300 mg two times a day)
  - Day 3: 900 mg/day (i.e., 300 mg three times a day)
- Epilepsy with Partial Onset Seizures (2.2)
  - Patients 12 years of age and older: starting dose is 300 mg three times daily; may be titrated up to 600 mg three times daily
  - Patients 3 to 11 years of age: starting dose range is 10 to 15 mg/kg/day, given in three divided doses; recommended dose in patients 3 to 4 years of age is 40 mg/kg/day, given in three divided doses; the recommended dose in patients 5 to 11 years of age is 25 to 30 mg/kg/day, given in three divided doses. The recommended dose may be adjusted in patients with reduced renal function (2.2, 2.4)
- Dose should be adjusted in patients with reduced renal function (2.2, 2.4)

**DOSEAGE FORMS AND STRENGTHS**

- Capsules: 100 mg, 300 mg, and 400 mg (3)
- Tablets: 600 mg and 800 mg (3)
- Oral Solution: 250 mg/5mL (3)

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSEAGE AND ADMINISTRATION
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 6 ADVERSE REACTIONS
- 7 DRUG INTERACTIONS
- 8 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 9 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 10 DESCRIPTION
- 11 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13 CLINICAL STUDIES
- 14 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 15 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 16 DESCRIPTION
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 18 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 19 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 20 DESCRIPTION
- 21 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 22 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 23 CLINICAL STUDIES
- 24 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 25 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 26 DESCRIPTION
- 27 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 28 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 29 CLINICAL STUDIES
- 30 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 31 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 32 DESCRIPTION
- 33 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 34 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 35 CLINICAL STUDIES
- 36 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 37 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 38 DESCRIPTION
- 39 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 40 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 41 CLINICAL STUDIES
- 42 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 43 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 44 DESCRIPTION
- 45 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 46 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 47 CLINICAL STUDIES
- 48 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 49 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 50 DESCRIPTION
- 51 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 52 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 53 CLINICAL STUDIES
- 54 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 55 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 56 DESCRIPTION
- 57 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 58 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 59 CLINICAL STUDIES
- 60 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 61 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 62 DESCRIPTION
- 63 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 64 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 65 CLINICAL STUDIES
- 66 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 67 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 68 DESCRIPTION
- 69 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 70 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 71 CLINICAL STUDIES
- 72 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 73 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 74 DESCRIPTION
- 75 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 76 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 77 CLINICAL STUDIES
- 78 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 79 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 80 DESCRIPTION
- 81 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 82 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 83 CLINICAL STUDIES
- 84 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 85 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 86 DESCRIPTION
- 87 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 88 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 89 CLINICAL STUDIES
- 90 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 91 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 92 DESCRIPTION
- 93 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 94 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 95 CLINICAL STUDIES
- 96 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 97 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 98 DESCRIPTION
- 99 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 100 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 101 CLINICAL STUDIES
- 102 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 103 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 104 DESCRIPTION
- 105 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 106 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 107 CLINICAL STUDIES
- 108 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 109 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 110 DESCRIPTION
- 111 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 112 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 113 CLINICAL STUDIES
- 114 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 115 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 116 DESCRIPTION
- 117 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 118 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 119 CLINICAL STUDIES
- 120 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 121 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 122 DESCRIPTION
- 123 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 124 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 125 CLINICAL STUDIES
- 126 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 127 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 128 DESCRIPTION
- 129 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 130 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 131 CLINICAL STUDIES
- 132 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 133 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 134 DESCRIPTION
- 135 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 136 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 137 CLINICAL STUDIES
- 138 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 139 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 140 DESCRIPTION
- 141 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 142 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 143 CLINICAL STUDIES
- 144 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 145 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 146 DESCRIPTION
- 147 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 148 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 149 CLINICAL STUDIES
- 150 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 151 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 152 DESCRIPTION
- 153 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 154 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 155 CLINICAL STUDIES
- 156 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 157 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 158 DESCRIPTION
- 159 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 160 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 161 CLINICAL STUDIES
- 162 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 163 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 164 DESCRIPTION
- 165 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 166 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 167 CLINICAL STUDIES
- 168 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 169 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 170 DESCRIPTION
- 171 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 172 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 173 CLINICAL STUDIES
- 174 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 175 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 176 DESCRIPTION
- 177 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 178 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 179 CLINICAL STUDIES
- 180 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 181 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 182 DESCRIPTION
- 183 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 184 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 185 CLINICAL STUDIES
- 186 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 187 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 188 DESCRIPTION
- 189 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 190 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 191 CLINICAL STUDIES
- 192 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 193 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 194 DESCRIPTION
- 195 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 196 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 197 CLINICAL STUDIES
- 198 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
- 199 PATIENT COUNSELING INFORMATION
- 200 DESCRIPTION

**FULL PRESCRIBING INFORMATION**

Reference ID: 4189942

**CONTRAINDICATIONS**

Known hypersensitivity to gabapentin or its ingredients (4)

**WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Multiorgan Hypersensitivity): Discontinue if alternative etiology is not established (5.1)
- Anaphylaxis and Angioedema: Discontinue and evaluate patient immediately (5.2)
- Driving Impairment, Somnolence/Sedation and Dizziness: Warn patients not to drive until they have gained sufficient experience to assess whether their ability to drive or operate heavy machinery will be impaired (5.3, 5.4)
- Increased seizure frequency may occur in patients with seizure disorders if NEURONTIN is abruptly discontinued (5.5)
- Suicidal Behavior and Ideation: Monitor for suicidal thoughts/behavior (5.6)
- Neurophysiologic Adverse Reactions in Children 1 to 12 Years of Age: Monitor for such events (5.7)

**ADVERSE REACTIONS**

- Most common adverse reaction (incidence ≥8% and at least twice that for placebo) were:
  - Postherpetic neuralgia, dizziness, somnolence, and peripheral edema (6.1)
  - Epilepsy in patients >12 years of age: Somnolence, dizziness, ataxia, fatigue, and nystagmus (6.1)
  - Epilepsy in patients 3 to 12 years of age: Vaginal infection, fever, nausea and/or vomiting, somnolence, and headache (6.1)
- To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer, Inc. at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

**DRUG INTERACTIONS**

- Concentrations increased by morphine; may need dose adjustment (5.4, 7.2)
- Frequency: Based on animal data, may cause fetal harm (8.1)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.**

Revised: 10/2017

**1 INDICATIONS AND USAGE**

NEURONTIN® is indicated for:

- Management of postherpetic neuralgia in adults
- Adjunctive therapy in the treatment of partial onset seizures, with and without secondary generalization, in adults and pediatric patients 3 years and older with epilepsy

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**2.1 Dosage for Postherpetic Neuralgia**

In adults with postherpetic neuralgia, NEURONTIN may be initiated on Day 1 as a single 300 mg dose, on Day 2 as 600 mg/day (300 mg two times a day), and on Day 3 as 900 mg/day (300 mg three times a day). The dose can subsequently be titrated up as needed for pain relief to a dose of 1800 mg/day (600 mg three times a day). In clinical studies, efficacy was demonstrated over a range of doses from 1800 mg/day to 3600 mg/day with comparable effects across the dose range; however, in these clinical studies, the additional benefit of using doses greater than 1800 mg/day was not demonstrated.

**2.2 Dosage for Epilepsy with Partial Onset Seizures**

Patients 12 years of age and above  
 The starting dose is 300 mg three times a day. The recommended maintenance dose of NEURONTIN is 300 mg to 600 mg three times a day. Dosages up to 2400 mg/day have been well tolerated in long-term clinical studies. Doses of 3600 mg/day have also been administered to a small number of patients for a relatively short duration, and have been well tolerated. Administer NEURONTIN three times a day using 300 mg or 400 mg capsules, or 600 mg or 800 mg tablets. The maximum time between doses should not exceed 12 hours.

Pediatric Patients Age 3 to 11 years  
 The starting dose range is 10 mg/kg/day to 15 mg/kg/day, given in three divided doses, and the recommended maintenance dose reached by upward titration over a period of approximately 3 days. The recommended maintenance dose of NEURONTIN in patients 3 to 4 years of age is 40 mg/kg/day, given in three divided doses. The recommended maintenance dose of NEURONTIN in patients 5 to 11 years of age is 25 mg/kg/day to 35 mg/kg/day, given in three divided doses. NEURONTIN may be administered as the oral solution, capsule, or tablet, or using combinations of these formulations. Dosages up to 50 mg/kg/day have been well tolerated in a long-term clinical study. The maximum time interval between doses should not exceed 12 hours.

**2.3 Dosage Adjustment in Patients with Renal Impairment**

Dosage adjustment in patients 12 years of age and older with renal impairment or undergoing hemodialysis is recommended, as follows (see dosing recommendations above for effective doses in each indication):

**TABLE 1. NEURONTIN Dosage Based on Renal Function**

Renal Function Creatinine Clearance (mL/min)	Total Daily Dose Range (mg/day)	Dose Regimen (mg)				
≥ 60	900 to 3600	300 TID	400 TID	600 TID	800 TID	1200 TID
>30 to 59	400 to 1400	200 BID	300 BID	400 BID	500 BID	700 BID
>15 to 29	200 to 700	200 QD	300 QD	400 QD	500 QD	700 QD
15 <sup>a</sup>	100 to 300	100 QD	125 QD	150 QD	200 QD	300 QD

Post-Hemodialysis Supplemental Dose (mg)<sup>b</sup>

Hemodialysis	125 <sup>b</sup>	150 <sup>b</sup>	200 <sup>b</sup>	250 <sup>b</sup>	350 <sup>b</sup>
--------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

TID = Three times a day; BID = Two times a day; QD = Single daily dose

<sup>a</sup> For patients with creatinine clearance <15 mL/min, reduce daily dose in proportion to creatinine clearance (e.g., patients with a creatinine clearance of 7.5 mL/min should receive one-half the daily dose that patients with a creatinine clearance of 15 mL/min receive).

<sup>b</sup> Patients on hemodialysis should receive maintenance doses based on estimates of creatinine clearance as indicated in the upper portion of the table and a supplemental post-hemodialysis dose administered after each 4 hours of hemodialysis as indicated in the lower portion of the table.

Creatinine clearance (CLCr) is difficult to measure in outpatients. In patients with stable renal function, creatinine clearance can be reasonably well estimated using the equation of Cockcroft and Gault:

$$CLCr = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

The use of NEURONTIN in patients less than 12 years of age with compromised renal function has not been studied.

## 2.4 Dosage in Elderly

Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and dose should be adjusted based on creatinine clearance values in these patients.

## 2.5 Administration Information

Administer NEURONTIN orally with or without food.

NEURONTIN capsules should be swallowed whole with water.

Inform patients that, should they divide the scored 600 mg or 800 mg NEURONTIN tablet in order to administer a half-tablet, they should take the unused half-tablet as the next dose. Half-tablets not used within 28 days of dividing the scored tablet should be discarded.

If the NEURONTIN dose is reduced, discontinued, or substituted with an alternative medication, this should be done gradually over a minimum of 1 week (a longer period may be needed at the discretion of the prescriber).

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

### Capsules

- 100 mg: white hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/100 mg" on the cap
- 300 mg: yellow hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/300 mg" on the cap
- 400 mg: orange hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/400 mg" on the cap

### Tablets

- 600 mg: white elliptical film-coated scored tablets debossed with "NT" and "16" on one side
- 800 mg: white elliptical film-coated scored tablets debossed with "NT" and "26" on one side

Oral solution: 250 mg per 5 mL (50 mg per mL), clear colorless to slightly yellow solution

## 4 CONTRAINDICATIONS

NEURONTIN is contraindicated in patients who have demonstrated hypersensitivity to the drug or its ingredients.

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS), also known as multiorgan hypersensitivity, has occurred with NEURONTIN. Some of these reactions have been fatal or life-threatening. DRESS typically, although not exclusively, presents with fever, rash, and/or lymphadenopathy, in association with other organ system involvement, such as hepatitis, nephritis, hematological abnormalities, myocarditis, or myositis sometimes resembling an acute viral infection. Eosinophilia is often present. This disorder is variable in its expression, and other organ systems not noted here may be involved.

It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. NEURONTIN should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

## 5.2 Anaphylaxis and Angioedema

NEURONTIN can cause anaphylaxis and angioedema after the first dose or at any time during treatment. Signs and symptoms in reported cases have included difficulty breathing, swelling of the lips, throat, and tongue, and hypotension requiring emergency treatment. Patients should be instructed to discontinue NEURONTIN and seek immediate medical care should they experience signs or symptoms of anaphylaxis or angioedema.

## 5.3 Effects on Driving and Operating Heavy Machinery

Patients taking NEURONTIN should not drive until they have gained sufficient experience to assess whether NEURONTIN impairs their ability to drive. Driving performance studies conducted with a prodrug of gabapentin (gabapentin enacarbil tablet, extended-release) indicate that gabapentin may cause significant driving impairment. Prescribers and patients should be aware that patients' ability to assess their own driving competence, as well as their ability to assess the degree of somnolence caused by NEURONTIN, can be imperfect. The duration of driving impairment after starting therapy with NEURONTIN is unknown. Whether the impairment is related to somnolence [see *Warnings and Precautions* (5.4)] or other effects of NEURONTIN is unknown.

Moreover, because NEURONTIN causes somnolence and dizziness [see *Warnings and Precautions* (5.4)], patients should be advised not to operate complex machinery until they have gained sufficient experience on NEURONTIN to assess whether NEURONTIN impairs their ability to perform such tasks.

## 5.4 Somnolence/Sedation and Dizziness

During the controlled epilepsy trials in patients older than 12 years of age receiving doses of NEURONTIN up to 1800 mg daily, somnolence, dizziness, and ataxia were reported at a greater rate in patients receiving NEURONTIN compared to placebo: i.e., 19% in drug versus 9% in placebo for somnolence, 17% in drug versus 7% in placebo for dizziness, and 13% in drug versus 6% in placebo for ataxia. In these trials somnolence, ataxia and fatigue were common adverse reactions leading to discontinuation of NEURONTIN in patients older than 12 years of age, with 1.2%, 0.8% and 0.6% discontinuing for these events, respectively.

During the controlled trials in patients with post-herpetic neuralgia, somnolence, and dizziness were reported at a greater rate compared to placebo in patients receiving NEURONTIN, in dosages up to 3600 mg per day: i.e., 21% in NEURONTIN-treated patients versus 5% in placebo-treated patients for somnolence and 28% in NEURONTIN-treated patients versus 8% in placebo-treated patients for dizziness. Dizziness and somnolence were among the most common adverse reactions leading to discontinuation of NEURONTIN.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

**TABLE 2 Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis**

Indication	Placebo Patients with Events Per 1,000 Patients	Drug Patients with Events Per 1,000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1,000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing NEURONTIN or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

### 5.7 Neuropsychiatric Adverse Reactions (Pediatric Patients 3 to 12 Years of Age)

Gabapentin use in pediatric patients with epilepsy 3 to 12 years of age is associated with the occurrence of CNS related adverse reactions. The most significant of these can be classified into the following categories: 1) emotional lability (primarily behavioral problems), 2) hostility, including aggressive behaviors, 3) thought disorder, including concentration problems and change in school performance, and 4) hyperkinesia (primarily restlessness and hyperactivity). Among the gabapentin-treated patients, most of the reactions were mild to moderate in intensity.

In controlled clinical epilepsy trials in pediatric patients 3 to 12 years of age, the incidence of these adverse reactions was: emotional lability 6% (gabapentin-treated patients) versus 1.3% (placebo-treated patients); hostility 5.2% versus 1.3%; hyperkinesia 4.7% versus 2.9%; and thought disorder 1.7% versus 0%. One of these reactions, a report of hostility, was considered serious. Discontinuation of gabapentin treatment occurred in 1.3% of patients reporting emotional lability and hyperkinesia and 0.9% of gabapentin-treated patients reporting hostility and thought disorder. One placebo-treated patient (0.4%) withdrew due to emotional lability.

## 5.8 Tumorigenic Potential

In an oral carcinogenicity study, gabapentin increased the incidence of pancreatic acinar cell tumors in rats [see *Nonclinical Toxicology* (3.1)]. The clinical significance of this finding is unknown. Clinical experience during gabapentin's premarketing development provides no direct means to assess its potential for inducing tumors in humans.

In clinical studies in adjunctive therapy in epilepsy comprising 2,085 patient-years of exposure in patients >12 years of age, new tumors were reported in 10 patients (2 breast, 3 brain, 2 lung, 1 adrenal, 1 non-Hodgkin's lymphoma, 1 endometrial carcinoma *in situ*), and preexisting tumors worsened in 11 patients (9 brain, 1 breast, 1 prostate) during or up to 2 years following discontinuation of NEURONTIN. Without knowledge of the background incidence and recurrence in a similar population not treated with NEURONTIN, it is impossible to know whether the incidence seen in this cohort is or is not affected by treatment.

## 5.9 Sudden and Unexplained Death in Patients with Epilepsy

During the course of premarketing development of NEURONTIN, 8 sudden and unexplained deaths were recorded among a cohort of 2203 epilepsy patients treated (2103 patient-years of exposure) with NEURONTIN.

Some of these could represent seizure-related deaths in which the seizure was not observed, e.g., at night. This represents an incidence of 0.0038 deaths per patient-year. Although this rate exceeds that expected in a healthy population matched for age and sex, it is within the range of estimates for the incidence of sudden unexplained deaths in patients with epilepsy not receiving NEURONTIN (ranging from 0.0005 for the general population of epileptics to 0.003 for a clinical trial population similar to that in the NEURONTIN program, to 0.005 for patients with refractory epilepsy). Consequently, whether these figures are reassuring or raise further concern depends on comparability of the populations reported upon to the NEURONTIN cohort and the accuracy of the estimates provided.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections:

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Anaphylaxis and Angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Somnolence/Sedation and Dizziness [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

- Withdrawal Precipitated Seizure, Status Epilepticus [see *Warnings and Precautions* (5.5)]
- Suicidal Behavior and Ideation [see *Warnings and Precautions* (5.6)]
- Neuropsychiatric Adverse Reactions (Pediatric Patients 3 to 12 Years of Age) [see *Warnings and Precautions* (5.7)]
- Sudden and Unexplained Death in Patients with Epilepsy [see *Warnings and Precautions* (5.9)]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

#### Postherpetic Neuralgia

The most common adverse reactions associated with the use of NEURONTIN in adults, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were dizziness, somnolence, and peripheral edema.

In the 2 controlled trials in postherpetic neuralgia, 16% of the 336 patients who received NEURONTIN and 9% of the 227 patients who received placebo discontinued treatment because of an adverse reaction. The adverse reactions that most frequently led to withdrawal in NEURONTIN-treated patients were dizziness, somnolence, and nausea.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 1% of NEURONTIN-treated patients with postherpetic neuralgia participating in placebo-controlled trials and that were numerically more frequent in the NEURONTIN group than in the placebo group.

**TABLE 3. Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Trials in Postherpetic Neuralgia**

	NEURONTIN N=336 %	Placebo N=227 %
<b>Body as a Whole</b>		
Asthenia	6	5
Infection	5	4
Accidental injury	3	1
<b>Digestive System</b>		
Diarrhea	6	3
Dry mouth	5	1
Constipation	4	2
Nausea	4	3
Vomiting	3	2
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>		
Peripheral edema	8	2
Weight gain	2	0
Hyperglycemia	1	0
<b>Neurous System</b>		
Dizziness	28	8
Somnolence	21	5
Ataxia	3	0
Abnormal thinking	3	0
Abnormal gait	2	0
Incoordination	2	0
<b>Respiratory System</b>		
Pharyngitis	1	0
<b>Special Senses</b>		
Amblyopia <sup>a</sup>	3	1
Conjunctivitis	1	0
Diplopia	1	0
Otitis media	1	0

<sup>a</sup> Reported as blurred vision

Other reactions in more than 1% of patients but equally or more frequent in the placebo group included pain, tremor, neuralgia, back pain, dyspepsia, dyspnea, and flu syndrome.

There were no clinically important differences between men and women in the types and incidence of adverse reactions. Because there were few patients whose race was reported as other than white, there are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse reactions by race.

#### Epilepsy with Partial Onset Seizures (Adjunctive Therapy)

The most common adverse reactions with NEURONTIN in combination with other antiepileptic drugs in patients >12 years of age, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence, dizziness, ataxia, fatigue, and nystagmus.

The most common adverse reactions with NEURONTIN in combination with other antiepileptic drugs in pediatric patients 3 to 12 years of age, not seen at an equal frequency among placebo-treated patients, were viral infection, fever, nausea and/or vomiting, somnolence, and hostility [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Approximately 7% of the 2074 patients >12 years of age and approximately 7% of the 449 pediatric patients 3 to 12 years of age who received NEURONTIN in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly associated with withdrawal in patients >12 years of age were somnolence (1.2%), ataxia (0.8%), fatigue (0.6%), nausea and/or vomiting (0.6%), and dizziness (0.6%). The adverse reactions most commonly associated with withdrawal in pediatric patients were emotional lability (1.6%), hostility (1.3%), and hyperkinesia (1.1%).

Table 4 lists adverse reactions that occurred in at least 1% of NEURONTIN-treated patients >12 years of age with epilepsy participating in placebo-controlled trials and were numerically more common in the NEURONTIN group. In these studies, either NEURONTIN or placebo was added to the patient's current antiepileptic drug therapy.

Patients should be carefully observed for signs of central nervous system (CNS) depression, such as somnolence and sedation, when NEURONTIN is used with other drugs with sedative properties because of potential synergy. In addition, patients who require concomitant treatment with morphine may experience increases in gabapentin concentrations and may require dose adjustment [see *Drug Interactions* (7.2)].

## 5.5 Withdrawal Precipitated Seizure, Status Epilepticus

Antiepileptic drugs should not be abruptly discontinued because of the possibility of increasing seizure frequency.

In the placebo-controlled epilepsy studies in patients >12 years of age, the incidence of status epilepticus in patients receiving NEURONTIN was 0.6% (3 of 543) versus 0.5% in patients receiving placebo (2 of 378). Among the 2074 patients >12 years of age treated with NEURONTIN across all epilepsy studies (controlled and uncontrolled), 31 (1.5%) had status epilepticus. Of these, 14 patients had no prior history of status epilepticus either before treatment or while on other medications. Because adequate historical data are not available, it is impossible to say whether or not treatment with NEURONTIN is associated with a higher or lower rate of status epilepticus than would be expected to occur in a similar population not treated with NEURONTIN.

## 5.6 Suicidal Behavior and Ideation

Antiepileptic drugs (AEDs), including NEURONTIN, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.

Pooled analyses of 199 placebo-controlled clinical trials (mono- and adjunctive therapy) of 11 different AEDs showed that patients randomized to one of the AEDs had approximately twice the risk (adjusted Relative Risk 1.8, 95% CI: 1.2, 2.7) of suicidal thinking or behavior compared to patients randomized to placebo. In these trials, which had a median treatment duration of 12 weeks, the estimated incidence rate of suicidal behavior or ideation among 27,863 AED-treated patients was 0.43%, compared to 0.24% among 16,029 placebo-treated patients, representing an increase of approximately one case of suicidal thinking or behavior for every 530 patients treated. There were four suicides in drug-treated patients in the trials and none in placebo-treated patients, but the number is too small to allow any conclusion about drug effect on suicide.

The increased risk of suicidal thoughts or behavior with AEDs was observed as early as one week after starting drug treatment with AEDs and persisted for the duration of treatment assessed. Because most trials included in the analysis did not extend beyond 24 weeks, the risk of suicidal thoughts or behavior beyond 24 weeks could not be assessed.

The risk of suicidal thoughts or behavior was generally consistent among drugs in the data analyzed. The finding of increased risk with AEDs of varying mechanisms of action and across a range of indications suggests that the risk applies to all AEDs used for any indication. The risk did not vary substantially by age (5-100 years) in the clinical trials analyzed. Table 2 shows absolute and relative risk by indication for all evaluated AEDs.

**TABLE 2 Risk by Indication for Antiepileptic Drugs in the Pooled Analysis**

Indication	Placebo Patients with Events Per 1,000 Patients	Drug Patients with Events Per 1,000 Patients	Relative Risk: Incidence of Events in Drug Patients/Incidence in Placebo Patients	Risk Difference: Additional Drug Patients with Events Per 1,000 Patients
Epilepsy	1.0	3.4	3.5	2.4
Psychiatric	5.7	8.5	1.5	2.9
Other	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

The relative risk for suicidal thoughts or behavior was higher in clinical trials for epilepsy than in clinical trials for psychiatric or other conditions, but the absolute risk differences were similar for the epilepsy and psychiatric indications.

Anyone considering prescribing NEURONTIN or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.

Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.

## 5.7 Neuropsychiatric Adverse Reactions (Pediatric Patients 3 to 12 Years of Age)

Gabapentin use in pediatric patients with epilepsy 3 to 12 years of age is associated with the occurrence of CNS related adverse reactions. The most significant of these can be classified into the following categories: 1) emotional lability (primarily behavioral problems), 2) hostility, including aggressive behaviors, 3) thought disorder, including concentration problems and change in school performance, and 4) hyperkinesia (primarily restlessness and hyperactivity). Among the gabapentin-treated patients, most of the reactions were mild to moderate in intensity.

In controlled clinical epilepsy trials in pediatric patients 3 to 12 years of age, the incidence of these adverse reactions was: emotional lability 6% (gabapentin-treated patients) versus 1.3% (placebo-treated patients), hostility 5.2% versus 1.3%, hyperkinesia 4.7% versus 2.9%; and thought disorder 1.7% versus 0%. One of these reactions, a report of hostility, was considered serious. Discontinuation of gabapentin treatment occurred in 1.3% of patients reporting emotional lability and hyperkinesia and 0.9% of gabapentin-treated patients reporting hostility and thought disorder. One placebo-treated patient (0.4%) withdrew due to emotional lability.

## 5.8 Tumorigenic Potential

In an oral carcinogenicity study, gabapentin increased the incidence of pancreatic acinar cell tumors in rats [see *Nonclinical Toxicology* (3.3.1)]. The clinical significance of this finding is unknown. Clinical experience during gabapentin's premarketing development provides no direct means to assess its potential for inducing tumors in humans.

In clinical studies in adjunctive therapy in epilepsy comprising 2,085 patient-years of exposure in patients >12 years of age, new tumors were reported in 10 patients (2 breast, 3 brain, 2 lung, 1 adrenal, 1 non-Hodgkin's lymphoma, 1 endometrial carcinoma *in situ*), and preexisting tumors worsened in 11 patients (9 brain, 1 breast, 1 prostate) during or up to 2 years following discontinuation of NEURONTIN. Without knowledge of the background incidence and recurrence in a similar population not treated with NEURONTIN, it is impossible to know whether the incidence seen in this cohort is or is not affected by treatment.

## 5.9 Sudden and Unexplained Death in Patients with Epilepsy

During the course of premarketing development of NEURONTIN, 8 sudden and unexplained deaths were recorded among a cohort of 2203 epilepsy patients treated (2103 patient-years of exposure) with NEURONTIN.

Some of these could represent seizure-related deaths in which the seizure was not observed, e.g., at night. This represents an incidence of 0.0038 deaths per patient-year. Although this rate exceeds that expected in a healthy population matched for age and sex, it is within the range of estimates for the incidence of sudden unexplained deaths in patients with epilepsy not receiving NEURONTIN (ranging from 0.0005 for the general population of epileptics to 0.003 for a clinical trial population similar to that in the NEURONTIN program, to 0.005 for patients with refractory epilepsy). Consequently, whether these figures are reassuring or raise further concern depends on comparability of the populations reported upon to the NEURONTIN cohort and the accuracy of the estimates provided.

## 6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed in greater detail in other sections:

- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multorgan Hypersensitivity [see *Warnings and Precautions* (5.1)]
- Anaphylaxis and Angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.2)]
- Somnolence/Sedation and Dizziness [see *Warnings and Precautions* (5.4)]

- Withdrawal Precipitated Seizure, Status Epilepticus [see *Warnings and Precautions (5.5)*]
- Suicidal Behavior and Ideation [see *Warnings and Precautions (5.6)*]
- Neuropsychiatric Adverse Reactions (Pediatric Patients 3 to 12 Years of Age) [see *Warnings and Precautions (5.7)*]
- Sudden and Unexplained Death in Patients with Epilepsy [see *Warnings and Precautions (5.9)*]

## 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### Postherpetic Neuralgia

The most common adverse reactions associated with the use of NEURONTIN in adults, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were dizziness, somnolence, and peripheral edema.

In the 2 controlled trials in postherpetic neuralgia, 16% of the 336 patients who received NEURONTIN and 9% of the 227 patients who received placebo discontinued treatment because of an adverse reaction. The adverse reactions that most frequently led to withdrawal in NEURONTIN-treated patients were dizziness, somnolence, and nausea.

Table 3 lists adverse reactions that occurred in at least 1% of NEURONTIN-treated patients with postherpetic neuralgia participating in placebo-controlled trials and that were numerically more frequent in the NEURONTIN group than in the placebo group.

**TABLE 3. Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Trials in Postherpetic Neuralgia**

	NEURONTIN N=336 %	Placebo N=227 %
<b>Body as a Whole</b>		
Asthenia	6	5
Infection	5	4
Accidental injury	3	1
<b>Digestive System</b>		
Diarrhea	6	3
Dry mouth	5	1
Constipation	4	2
Nausea	4	3
Vomiting	3	2
<b>Metabolic and Nutritional Disorders</b>		
Peripheral edema	8	2
Weight gain	2	0
Hyperglycemia	1	0
<b>Nervous System</b>		
Dizziness	28	8
Somnolence	21	5
Ataxia	3	0
Abnormal thinking	3	0
Abnormal gait	2	0
Incoordination	2	0
<b>Respiratory System</b>		
Pharyngitis	1	0
<b>Special Senses</b>		
Amblyopia <sup>a</sup>	3	1
Conjunctivitis	1	0
Diplopia	1	0
Otitis media	1	0

<sup>a</sup> Reported as blurred vision

Other reactions in more than 1% of patients but equally or more frequent in the placebo group included pain, tremor, neuralgia, back pain, dyspepsia, dyspnea, and flu syndrome.

There were no clinically important differences between men and women in the types and incidence of adverse reactions. Because there were few patients whose race was reported as other than white, there are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse reactions by race.

**TABLE 4. Adverse Reactions in Pooled Placebo-Controlled Add-On Trials In Epilepsy Patients >12 years of age**

	NEURONTIN <sup>a</sup> N=543 %	Placebo <sup>a</sup> N=378 %
<u>Body As A Whole</u>		
Fatigue	11	5
Increased Weight	3	2
Back Pain	2	1
Peripheral Edema	2	1
<u>Cardiovascular</u>		
Vasodilatation	1	0
<u>Digestive System</u>		
Dyspepsia	2	1
Dry Mouth or Throat	2	1
Constipation	2	1
Dental Abnormalities	2	0
<u>Nervous System</u>		
Somnolence	19	9
Dizziness	17	7
Ataxia	13	6
Nystagmus	8	4
Tremor	7	3
Dysarthria	2	1
Amnesia	2	0
Depression	2	1
Abnormal thinking	2	1
Abnormal coordination	1	0
<u>Respiratory System</u>		
Pharyngitis	3	2
Coughing	2	1
<u>Skin and Appendages</u>		
Abrasion	1	0
<u>Urogenital System</u>		
Impotence	2	1
<u>Special Senses</u>		
Diplopia	6	2
Amblyopia <sup>b</sup>	4	1

<sup>a</sup> Plus background antiepileptic drug therapy

<sup>b</sup> Amblyopia was often described as blurred vision.

Among the adverse reactions occurring at an incidence of at least 10% in NEURONTIN-treated patients, somnolence and ataxia appeared to exhibit a positive dose-response relationship.

Epilepsy with Partial Onset Seizures (Adjunctive Therapy)

The most common adverse reactions with NEURONTIN in combination with other antiepileptic drugs in patients >12 years of age, not seen at an equivalent frequency among placebo-treated patients, were somnolence, dizziness, ataxia, fatigue, and nystagmus.

The most common adverse reactions with NEURONTIN in combination with other antiepileptic drugs in pediatric patients 3 to 12 years of age, not seen at an equal frequency among placebo-treated patients, were viral infection, fever, nausea and/or vomiting, somnolence, and hostility [see *Warnings and Precautions* (5.7)].

Approximately 7% of the 2074 patients >12 years of age and approximately 7% of the 449 pediatric patients 3 to 12 years of age who received NEURONTIN in premarketing clinical trials discontinued treatment because of an adverse reaction. The adverse reactions most commonly associated with withdrawal in patients >12 years of age were somnolence (1.2%), ataxia (0.8%), fatigue (0.6%), nausea and/or vomiting (0.6%), and dizziness (0.6%). The adverse reactions most commonly associated with withdrawal in pediatric patients were emotional lability (1.6%), hostility (1.3%), and hyperkinesia (1.1%).

Table 4 lists adverse reactions that occurred in at least 1% of NEURONTIN-treated patients >12 years of age with epilepsy participating in placebo-controlled trials and were numerically more common in the NEURONTIN group. In these studies, either NEURONTIN or placebo was added to the patient's current antiepileptic drug therapy.

The overall incidence of adverse reactions and the types of adverse reactions seen were similar among men and women treated with NEURONTIN. The incidence of adverse reactions increased slightly with increasing age in patients treated with either NEURONTIN or placebo. Because only 3% of patients (28/921) in placebo-controlled studies were identified as nonwhite (black or other), there are insufficient data to support a statement regarding the distribution of adverse reactions by race.

Table 5 lists adverse reactions that occurred in at least 2% of NEURONTIN-treated patients, age 3 to 12 years of age with epilepsy participating in placebo-controlled trials, and which were numerically more common in the NEURONTIN group.

**TABLE 5. Adverse Reactions in a Placebo-Controlled Add-On Trial in Pediatric Epilepsy Patients Age 3 to 12 Years**

	NEURONTIN <sup>a</sup>		Placebo <sup>a</sup>	
	N=119		N=128	
	%		%	
<b>Body As A Whole</b>				
Viral Infection	11	3		
Fever	10	3		
Increased Weight	3	1		
Fatigue	3	2		
<b>Digestive System</b>				
Nausea and/or Vomiting	8	7		
<b>Nervous System</b>				
Somnolence	8	5		
Hostility	8	2		
Emotional Lability	4	2		
Dizziness	3	2		
Hyperkinesia	3	1		
<b>Respiratory System</b>				
Bronchitis	3	1		
Respiratory Infection	3	1		

<sup>a</sup> Plus background antiepileptic drug therapy

Other reactions in more than 2% of pediatric patients 3 to 12 years of age but equally or more frequent in the placebo group included: pharyngitis, upper respiratory infection, headache, rhinitis, convulsions, diarrhea, anorexia, coughing, and otitis media.

## 6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postmarketing use of NEURONTIN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hepatobiliary disorders: jaundice  
Investigations: elevated creatine kinase, elevated liver function tests  
Metabolism and nutrition disorders: hyponatremia  
Musculoskeletal and connective tissue disorder: rhabdomyolysis  
Nervous system disorders: movement disorder  
Psychiatric disorders: agitation  
Reproductive system and breast disorders: breast enlargement, changes in libido, ejaculation disorders and anorgasmia  
Skin and subcutaneous tissue disorders: angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.2)], erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome.

Adverse reactions following the abrupt discontinuation of gabapentin have also been reported. The most frequently reported reactions were anxiety, insomnia, nausea, pain, and sweating.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Other Antiepileptic Drugs

Gabapentin is not appreciably metabolized nor does it interfere with the metabolism of commonly coadministered antiepileptic drugs [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 7.2 Opioids

#### Hydrocodone

Coadministration of NEURONTIN with hydrocodone decreases hydrocodone exposure [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The potential for alteration in hydrocodone exposure and effect should be considered when NEURONTIN is started or discontinued in a patient taking hydrocodone.

#### Morphine

When gabapentin is administered with morphine, patients should be observed for signs of CNS depression, such as somnolence, sedation and respiratory depression [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 7.3 Maalox<sup>®</sup> (aluminum hydroxide, magnesium hydroxide)

The mean bioavailability of gabapentin was reduced by about 20% with concomitant use of an antacid (Maalox<sup>®</sup>) containing magnesium and aluminum hydroxides. It is recommended that gabapentin be taken at least 2 hours following Maalox administration [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

## 7.4 Drug/Laboratory Test Interactions

Because false positive readings were reported with the Ames N-Multistix SG<sup>®</sup> dipstick test for urinary protein when gabapentin was added to other antiepileptic drugs, the more specific sulfosalicylic acid precipitation procedure is recommended to determine the presence of urine protein.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs), such as NEURONTIN, during pregnancy. Encourage women who are taking NEURONTIN during pregnancy to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry by calling the toll free number 1-888-233-2334 or visiting <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

#### Risk Summary

There are no adequate data on the developmental risks associated with the use of NEURONTIN in pregnant women. In nonclinical studies in mice, rats, and rabbits, gabapentin was developmentally toxic (increased fetal skeletal and visceral abnormalities, and increased embryofetal mortality) when administered to pregnant animals at doses similar to or lower than those used clinically [see Data].

In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. The background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

#### Data

##### *Animal data*

When pregnant mice received oral doses of gabapentin (500, 1000, or 3000 mg/kg/day) during the period of organogenesis, embryofetal toxicity (increased incidences of skeletal variations) was observed at the two highest doses. The no-effect dose for embryofetal developmental toxicity in mice (500 mg/kg/day) is less than the maximum recommended human dose (MRHD) of 3600 mg/kg on a body surface area (mg/m<sup>2</sup>) basis.

In studies in which rats received oral doses of gabapentin (500 to 2000 mg/kg/day) during pregnancy, adverse effect on offspring development (increased incidences of hydronephrotic and/or hydromephtosis) were observed at all doses. The lowest dose tested is similar to the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

When pregnant rabbits were treated with gabapentin during the period of organogenesis, an increase in embryofetal mortality was observed at all doses tested (60, 300, or 1500 mg/kg). The lowest dose tested is less than the MRHD on a mg/m<sup>2</sup> basis.

In a published study, gabapentin (400 mg/kg/day) was administered by intraperitoneal injection to neonatal mice during the first postnatal week, a period of synaptogenesis in rodents (corresponding to the last trimester of pregnancy in humans). Gabapentin caused a marked decrease in neuronal synapse formation in brains of intact mice and abnormal neuronal synapse formation in a mouse model of synaptic repair. Gabapentin has been shown *in vitro* to interfere with activity of the  $\alpha 2\delta$  subunit of voltage-activated calcium channels, a receptor involved in neuronal synaptogenesis. The clinical significance of these findings is unknown.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

Gabapentin is secreted in human milk following oral administration. The effects on the breastfed infant and on milk production are unknown. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for NEURONTIN and any potential adverse effects on the breastfed infant from NEURONTIN or from the underlying maternal condition.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of NEURONTIN in the management of postherpetic neuralgia in pediatric patients have not been established.

Safety and effectiveness as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures in pediatric patients below the age of 3 years has not been established [see Clinical Studies (14.2)].

### 8.5 Geriatric Use

The total number of patients treated with NEURONTIN in controlled clinical trials in patients with postherpetic neuralgia was 336, of which 102 (30%) were 65 to 74 years of age, and 168 (50%) were 75 years of age and older. There was a larger treatment effect in patients 75 years of age and older compared to younger patients who received the same dosage. Since gabapentin is almost exclusively eliminated by renal excretion, the larger treatment effect observed in patients  $\geq 75$  years may be a consequence of increased gabapentin exposure for a given dose that results from an age-related decrease in renal function. However, other factors cannot be excluded. The types and incidence of adverse reactions were similar across age groups except for peripheral edema and ataxia, which tended to increase in incidence with age.

Clinical studies of NEURONTIN in epilepsy did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they responded differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually

starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

This drug is known to be substantially excreted by the kidney, and the risk of toxic reactions to this drug may be greater in patients with impaired renal function. Because elderly patients are more likely to have decreased renal function, care should be taken in dose selection, and dose should be adjusted based on creatinine clearance values in these patients [see Dosage and Administration (2.4), Adverse Reactions (6), and Clinical Pharmacology (12.3)].

## **8.6 Renal Impairment**

Dosage adjustment in adult patients with compromised renal function is necessary [see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)]. Pediatric patients with renal insufficiency have not been studied.

Dosage adjustment in patients undergoing hemodialysis is necessary [see Dosage and Administration (2.3) and Clinical Pharmacology (12.3)].

## **9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE**

### **9.1 Controlled Substance**

Gabapentin is not a scheduled drug.

### **9.2 Abuse**

Gabapentin does not exhibit affinity for benzodiazepine, opiate ( $\mu$ , delta or kappa), or cannabinoid 1 receptor sites. A small number of postmarketing cases report gabapentin misuse and abuse. These individuals were taking higher than recommended doses of gabapentin for unapproved uses. Most of the individuals described in these reports had a history of poly-substance abuse or used gabapentin to relieve symptoms of withdrawal from other substances. When prescribing gabapentin carefully evaluate patients for a history of drug abuse and observe them for signs and symptoms of gabapentin misuse or abuse (e.g., development of tolerance, self-dose escalation, and drug-seeking behavior).

### **9.3 Dependence**

There are rare postmarketing reports of individuals experiencing withdrawal symptoms shortly after discontinuing higher than recommended doses of gabapentin used to treat illnesses for which the drug is not approved. Such symptoms included agitation, disorientation and confusion after suddenly discontinuing gabapentin that resolved after restarting gabapentin. Most of these individuals had a history of poly-substance abuse or used gabapentin to relieve symptoms of withdrawal from other substances. The dependence and abuse potential of gabapentin has not been evaluated in human studies.

## 10 OVERDOSAGE

A lethal dose of gabapentin was not identified in mice and rats receiving single oral doses as high as 8000 mg/kg. Signs of acute toxicity in animals included ataxia, labored breathing, ptosis, sedation, hypochvivity, or excitation.

Acute oral overdoses of NEURONTIN up to 49 grams have been reported. In these cases, double vision, slurred speech, drowsiness, lethargy, and diarrhea were observed. All patients recovered with supportive care. Coma, resolving with dialysis, has been reported in patients with chronic renal failure who were treated with NEURONTIN.

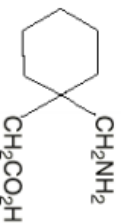
Gabapentin can be removed by hemodialysis. Although hemodialysis has not been performed in the few overdose cases reported, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

If overexposure occurs, call your poison control center at 1-800-222-1222.

## 11 DESCRIPTION

The active ingredient in NEURONTIN capsules, tablets, and oral solution is gabapentin, which has the chemical name 1-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid.

The molecular formula of gabapentin is  $C_8H_{17}NO_2$  and the molecular weight is 171.24. The structural formula of gabapentin is:



Gabapentin is a white to off-white crystalline solid with a  $pK_{a1}$  of 3.7 and a  $pK_{a2}$  of 10.7. It is freely soluble in water and both basic and acidic aqueous solutions. The log of the partition coefficient (n-octanol/0.05M phosphate buffer) at pH 7.4 is -1.25.

Each NEURONTIN capsule contains 100 mg, 300 mg, or 400 mg of gabapentin and the following inactive ingredients: lactose, cornstarch, talc, gelatin, titanium dioxide, FD&C Blue No. 2, yellow iron oxide (300 mg and 400 mg only), and red iron oxide (400 mg only).

Each NEURONTIN tablet contains 600 mg or 800 mg of gabapentin and the following inactive ingredients: poloxamer 407, copovidone, cornstarch, magnesium stearate, hydroxypropyl cellulose, talc, and candellilla wax.

NEURONTIN oral solution contains 250 mg of gabapentin per 5 mL (50 mg per mL) and the following inactive ingredients: glycerin, xythol, purified water, and artificial cool strawberry anise flavor.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The precise mechanisms by which gabapentin produces its analgesic and antiepileptic actions are unknown. Gabapentin is structurally related to the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) but has no effect on GABA binding, uptake, or degradation. *In vitro* studies have shown that gabapentin binds with high-affinity to the  $\alpha 2\delta$  subunit of voltage-activated calcium channels; however, the relationship of this binding to the therapeutic effects of gabapentin is unknown.

### 12.3 Pharmacokinetics

All pharmacological actions following gabapentin administration are due to the activity of the parent compound; gabapentin is not appreciably metabolized in humans.

#### Oral Bioavailability

Gabapentin bioavailability is not dose proportional; i.e., as dose is increased, bioavailability decreases. Bioavailability of gabapentin is approximately 60%, 47%, 34%, 33%, and 27% following 900, 1200, 2400, 3600, and 4800 mg/day given in 3 divided doses, respectively. Food has only a slight effect on the rate and extent of absorption of gabapentin (14% increase in AUC and  $C_{max}$ ).

#### Distribution

Less than 3% of gabapentin circulates bound to plasma protein. The apparent volume of distribution of gabapentin after 150 mg intravenous administration is  $58 \pm 6$  L (mean  $\pm$ SD). In patients with epilepsy, steady-state predose ( $C_{min}$ ) concentrations of gabapentin in cerebrospinal fluid were approximately 20% of the corresponding plasma concentrations.

#### Elimination

Gabapentin is eliminated from the systemic circulation by renal excretion as unchanged drug. Gabapentin is not appreciably metabolized in humans.

Gabapentin elimination half-life is 5 to 7 hours and is unaltered by dose or following multiple dosing. Gabapentin elimination rate constant, plasma clearance, and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance. In elderly patients, and in patients with impaired renal function, gabapentin plasma clearance is reduced. Gabapentin can be removed from plasma by hemodialysis.

## Specific Populations

### Age

The effect of age was studied in subjects 20-80 years of age. Apparent oral clearance (CL/F) of gabapentin decreased as age increased, from about 225 mL/min in those under 30 years of age to about 125 mL/min in those over 70 years of age. Renal clearance (CL<sub>r</sub>) and CL<sub>r</sub> adjusted for body surface area also declined with age; however, the decline in the renal clearance of gabapentin with age can largely be explained by the decline in renal function. [see *Dosage and Administration (2.4) and Use in Specific Populations (8.5)*].

### Gender

Although no formal study has been conducted to compare the pharmacokinetics of gabapentin in men and women, it appears that the pharmacokinetic parameters for males and females are similar and there are no significant gender differences.

### Race

Pharmacokinetic differences due to race have not been studied. Because gabapentin is primarily renally excreted and there are no important racial differences in creatinine clearance, pharmacokinetic differences due to race are not expected.

### Pediatric

Gabapentin pharmacokinetics were determined in 48 pediatric subjects between the ages of 1 month and 12 years following a dose of approximately 10 mg/kg. Peak plasma concentrations were similar across the entire age group and occurred 2 to 3 hours postdose. In general, pediatric subjects between 1 month and <5 years of age achieved approximately 30% lower exposure (AUC) than that observed in those 5 years of age and older. Accordingly, oral clearance normalized per body weight was higher in the younger children. Apparent oral clearance of gabapentin was directly proportional to creatinine clearance. Gabapentin elimination half-life averaged 4.7 hours and was similar across the age groups studied.

A population pharmacokinetic analysis was performed in 253 pediatric subjects between 1 month and 13 years of age. Patients received 10 to 65 mg/kg/day given three times a day. Apparent oral clearance (CL/F) was directly proportional to creatinine clearance and this relationship was similar following a single dose and at steady-state. Higher oral clearance values were observed in children <5 years of age compared to those observed in children 5 years of age and older, when normalized per body weight. The clearance was highly variable in infants <1 year of age. The normalized CL/F values observed in pediatric patients 5 years of age and older were consistent with values observed in adults after a single dose. The oral volume of distribution normalized per body weight was constant across the age range.

These pharmacokinetic data indicate that the effective daily dose in pediatric patients with epilepsy ages 3 and 4 years should be 40 mg/kg/day to achieve average plasma concentrations

similar to those achieved in patients 5 years of age and older receiving gabapentin at 30 mg/kg/day [see *Dosage and Administration* (2.2)].

#### *Adult Patients with Renal Impairment*

Subjects (N=60) with renal impairment (mean creatinine clearance ranging from 13-114 mL/min) were administered single 400 mg oral doses of gabapentin. The mean gabapentin half-life ranged from about 6.5 hours (patients with creatinine clearance >60 mL/min) to 52 hours (creatinine clearance <30 mL/min) and gabapentin renal clearance from about 90 mL/min (>60 mL/min group) to about 10 mL/min (<30 mL/min). Mean plasma clearance (CL/F) decreased from approximately 190 mL/min to 20 mL/min [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Use in Specific Populations* (8.6)]. Pediatric patients with renal insufficiency have not been studied.

#### *Hemodialysis*

In a study in anuric adult subjects (N=11), the apparent elimination half-life of gabapentin on nondialysis days was about 132 hours; during dialysis the apparent half-life of gabapentin was reduced to 3.8 hours. Hemodialysis thus has a significant effect on gabapentin elimination in anuric subjects [see *Dosage and Administration* (2.3) and *Use in Specific Populations* (8.6)].

#### *Hepatic Disease*

Because gabapentin is not metabolized, no study was performed in patients with hepatic impairment.

#### *Drug Interactions*

- *In Vitro* Studies

*In vitro* studies were conducted to investigate the potential of gabapentin to inhibit the major cytochrome P450 enzymes (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, and CYP3A4) that mediate drug and xenobiotic metabolism using isoform selective marker substrates and human liver microsomal preparations. Only at the highest concentration tested (171 mcg/mL, 1 mM) was a slight degree of inhibition (14% to 30%) of isoform CYP2A6 observed. No inhibition of any of the other isoforms tested was observed at gabapentin concentrations up to 171 mcg/mL (approximately 15 times the  $C_{max}$  at 3600 mg/day).

- *In Vivo* Studies

The drug interaction data described in this section were obtained from studies involving healthy adults and adult patients with epilepsy.

### Phenytoin

In a single (400 mg) and multiple dose (400 mg three times a day) study of NEURONTIN in epileptic patients (N=8) maintained on phenytoin monotherapy for at least 2 months, gabapentin had no effect on the steady-state trough plasma concentrations of phenytoin and phenytoin had no effect on gabapentin pharmacokinetics.

### Carbamazepine

Steady-state trough plasma carbamazepine and carbamazepine 10, 11 epoxide concentrations were not affected by concomitant gabapentin (400 mg three times a day; N=12) administration. Likewise, gabapentin pharmacokinetics were unaltered by carbamazepine administration.

### Valproic Acid

The mean steady-state trough serum valproic acid concentrations prior to and during concomitant gabapentin administration (400 mg three times a day; N=17) were not different and neither were gabapentin pharmacokinetic parameters affected by valproic acid.

### Phenobarbital

Estimates of steady-state pharmacokinetic parameters for phenobarbital or gabapentin (300 mg three times a day; N=12) are identical whether the drugs are administered alone or together.

### Naproxen

Coadministration (N=18) of naproxen sodium capsules (250 mg) with NEURONTIN (125 mg) appears to increase the amount of gabapentin absorbed by 12% to 15%. Gabapentin had no effect on naproxen pharmacokinetic parameters. These doses are lower than the therapeutic doses for both drugs. The magnitude of interaction within the recommended dose ranges of either drug is not known.

### Hydrocodone

Coadministration of NEURONTIN (125 to 500 mg; N=48) decreases hydrocodone (10 mg; N=50)  $C_{max}$  and AUC values in a dose-dependent manner relative to administration of hydrocodone alone;  $C_{max}$  and AUC values are 3% to 4% lower, respectively, after administration of 125 mg NEURONTIN and 21% to 22% lower, respectively, after administration of 500 mg NEURONTIN. The mechanism for this interaction is unknown. Hydrocodone increases gabapentin AUC values by 14%. The magnitude of interaction at other doses is not known.

### Morphine

A literature article reported that when a 60 mg controlled-release morphine capsule was administered 2 hours prior to a 600 mg NEURONTIN capsule (N=12), mean gabapentin AUC increased by 44% compared to gabapentin administered without morphine. Morphine pharmacokinetic parameter values were not affected by administration of NEURONTIN 2 hours after morphine. The magnitude of interaction at other doses is not known.

### Cimetidine

In the presence of cimetidine at 300 mg four times a day (N=12), the mean apparent oral clearance of gabapentin fell by 14% and creatinine clearance fell by 10%. Thus, cimetidine appeared to alter the renal excretion of both gabapentin and creatinine, an endogenous marker of renal function. This small decrease in excretion of gabapentin by cimetidine is not expected to be of clinical importance. The effect of gabapentin on cimetidine was not evaluated.

### Oral Contraceptive

Based on AUC and half-life, multiple-dose pharmacokinetic profiles of norethindrone and ethinyl estradiol following administration of tablets containing 2.5 mg of norethindrone acetate and 50 mcg of ethinyl estradiol were similar with and without coadministration of gabapentin (400 mg three times a day; N=13). The  $C_{max}$  of norethindrone was 13% higher when it was coadministered with gabapentin; this interaction is not expected to be of clinical importance.

### Antacid (Maalox®) (aluminum hydroxide, magnesium hydroxide)

Antacid (Maalox®) containing magnesium and aluminum hydroxides reduced the mean bioavailability of gabapentin (N=6) by about 20%. This decrease in bioavailability was about 10% when gabapentin was administered 2 hours after Maalox.

### Probenecid

Probenecid is a blocker of renal tubular secretion. Gabapentin pharmacokinetic parameters without and with probenecid were comparable. This indicates that gabapentin does not undergo renal tubular secretion by the pathway that is blocked by probenecid.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

#### Carcinogenesis

Gabapentin was administered orally to mice and rats in 2-year carcinogenicity studies. No evidence of drug-related carcinogenicity was observed in mice treated at doses up to

2000 mg/kg/day. At 2000 mg/kg, the plasma gabapentin exposure (AUC) in mice was approximately 2 times that in humans at the MRHD of 3600 mg/day. In rats, increases in the incidence of pancreatic acinar cell adenoma and carcinoma were found in male rats receiving the highest dose (2000 mg/kg), but not at doses of 250 or 1000 mg/kg/day. At 1000 mg/kg, the plasma gabapentin exposure (AUC) in rats was approximately 5 times that in humans at the MRHD.

Studies designed to investigate the mechanism of gabapentin-induced pancreatic carcinogenesis in rats indicate that gabapentin stimulates DNA synthesis in rat pancreatic acinar cells *in vitro* and, thus, may be acting as a tumor promoter by enhancing mitogenic activity. It is not known whether gabapentin has the ability to increase cell proliferation in other cell types or in other species, including humans.

#### Mutagenesis

Gabapentin did not demonstrate mutagenic or genotoxic potential in *in vitro* (Ames test, HGPRT forward mutation assay in Chinese hamster lung cells) and *in vivo* (chromosomal aberration and micronucleus test in Chinese hamster bone marrow, mouse micronucleus, unscheduled DNA synthesis in rat hepatocytes) assays.

#### Impairment of Fertility

No adverse effects on fertility or reproduction were observed in rats at doses up to 2000 mg/kg. At 2000 mg/kg, the plasma gabapentin exposure (AUC) in rats is approximately 8 times that in humans at the MRHD.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Postherpetic Neuralgia

NEURONTIN was evaluated for the management of postherpetic neuralgia (PHN) in two randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. The intent-to-treat (ITT) population consisted of a total of 563 patients with pain for more than 3 months after healing of the herpes zoster skin rash (Table 6).

**TABLE 6. Controlled PHN Studies: Duration, Dosages, and Number of Patients**

Study	Study Duration	Gabapentin (mg/day) <sup>a</sup> Target Dose	Patients Receiving Gabapentin	Patients Receiving Placebo
1	8 weeks	3600	113	116
2	7 weeks	1800, 2400	223	111
		Total	336	227

<sup>a</sup>Given in 3 divided doses (TID)

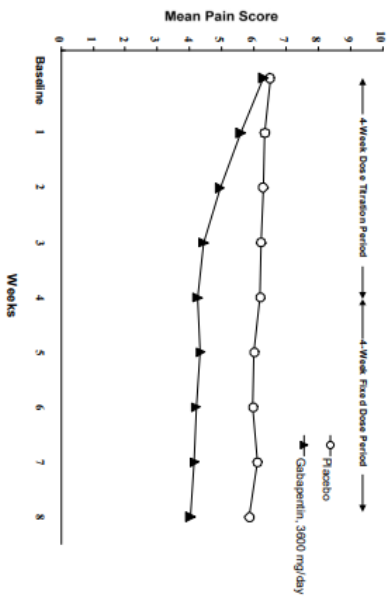
Each study included a 7- or 8-week double-blind phase (3 or 4 weeks of titration and 4 weeks of fixed dose). Patients initiated treatment with titration to a maximum of 900 mg/day gabapentin over 3 days. Dosages were then to be titrated in 600 to 1200 mg/day increments at 3- to 7-day intervals to the target dose over 3 to 4 weeks. Patients recorded their pain in a daily diary using

an 11-point numeric pain rating scale ranging from 0 (no pain) to 10 (worst possible pain). A mean pain score during baseline of at least 4 was required for randomization. Analyses were conducted using the ITT population (all randomized patients who received at least one dose of study medication).

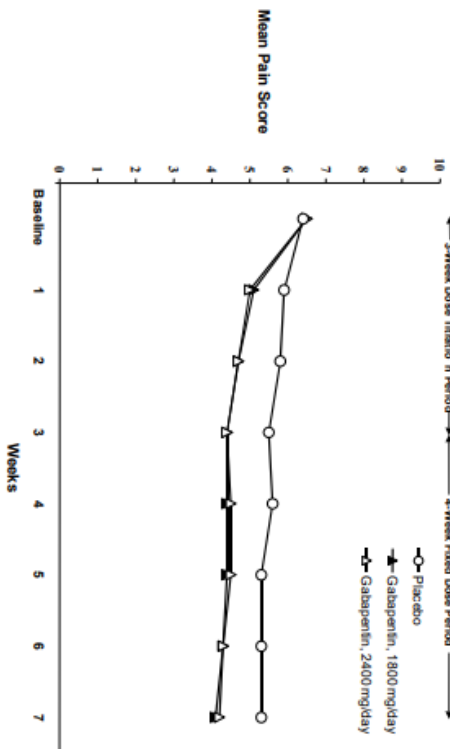
Both studies demonstrated efficacy compared to placebo at all doses tested.

The reduction in weekly mean pain scores was seen by Week 1 in both studies, and were maintained to the end of treatment. Comparable treatment effects were observed in all active treatment arms: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling provided confirmatory evidence of efficacy across all doses. Figures 1 and 2 show pain intensity scores over time for Studies 1 and 2.

**Figure 1. Weekly Mean Pain Scores (Observed Cases in ITT Population): Study 1**

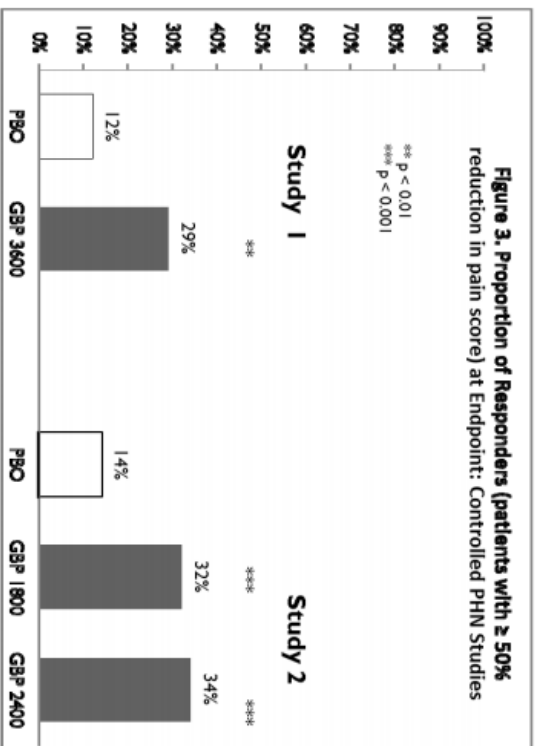


**Figure 2. Weekly Mean Pain Scores (Observed Cases in ITT Population): Study 2**



The proportion of responders (those patients reporting at least 50% improvement in endpoint pain score compared to baseline) was calculated for each study (Figure 3).

**Figure 3. Proportion of Responders (patients with  $\geq 50\%$  reduction in pain score) at Endpoint: Controlled PHN Studies**



#### 1.4.2 Epilepsy for Partial Onset Seizures (Adjunctive Therapy)

The effectiveness of NEURONTIN as adjunctive therapy (added to other antiepileptic drugs) was established in multicenter placebo-controlled, double-blind, parallel-group clinical trials in adult and pediatric patients (3 years and older) with refractory partial seizures.

Evidence of effectiveness was obtained in three trials conducted in 705 patients (age 12 years and above) and one trial conducted in 247 pediatric patients (3 to 12 years of age). The patients enrolled had a history of at least 4 partial seizures per month in spite of receiving one or more antiepileptic drugs at therapeutic levels and were observed on their established antiepileptic drug regimen during a 12-week baseline period (6 weeks in the study of pediatric patients). In patients continuing to have at least 2 (or 4 in some studies) seizures per month, NEURONTIN or placebo was then added on to the existing therapy during a 12-week treatment period. Effectiveness was assessed primarily on the basis of the percent of patients with a 50% or greater reduction in seizure frequency from baseline to treatment (the "responder rate") and a derived measure called response ratio, a measure of change defined as  $(T - B)/(T + B)$ , in which B is the patient's baseline seizure frequency and T is the patient's seizure frequency during treatment. Response ratio is distributed within the range -1 to +1. A zero value indicates no change while complete elimination of seizures would give a value of -1; increased seizure rates would give positive

values. A response ratio of -0.33 corresponds to a 50% reduction in seizure frequency. The results given below are for all partial seizures in the intent-to-treat (all patients who received any doses of treatment) population in each study, unless otherwise indicated.

One study compared NEURONTIN 1200 mg/day, in three divided doses with placebo. Responder rate was 23% (14/61) in the NEURONTIN group and 9% (6/66) in the placebo group; the difference between groups was statistically significant. Response ratio was also better in the NEURONTIN group (-0.199) than in the placebo group (-0.044), a difference that also achieved statistical significance.

A second study compared primarily NEURONTIN 1200 mg/day, in three divided doses (N=101), with placebo (N=98). Additional smaller NEURONTIN dosage groups (600 mg/day, N=53; 1800 mg/day, N=54) were also studied for information regarding dose response. Responder rate was higher in the NEURONTIN 1200 mg/day group (16%) than in the placebo group (8%), but the difference was not statistically significant. The responder rate at 600 mg (17%) was also not significantly higher than in the placebo, but the responder rate in the 1800 mg group (26%) was statistically significantly superior to the placebo rate. Response ratio was better in the NEURONTIN 1200 mg/day group (-0.103) than in the placebo group (-0.022); but this difference was also not statistically significant ( $p = 0.224$ ). A better response was seen in the NEURONTIN 600 mg/day group (-0.105) and 1800 mg/day group (-0.222) than in the 1200 mg/day group, with the 1800 mg/day group achieving statistical significance compared to the placebo group.

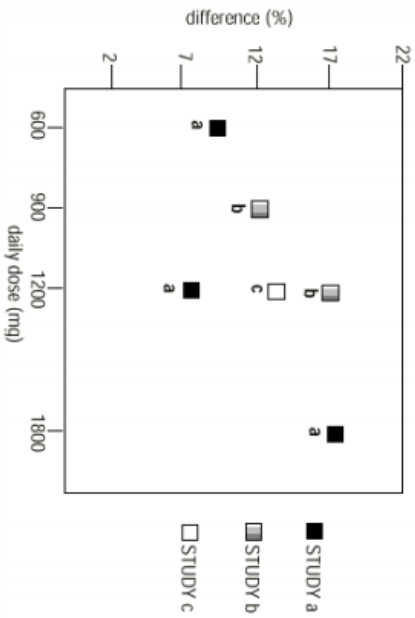
A third study compared NEURONTIN 900 mg/day, in three divided doses (N=111), and placebo (N=109). An additional NEURONTIN 1200 mg/day dosage group (N=52) provided dose-response data. A statistically significant difference in responder rate was seen in the NEURONTIN 900 mg/day group (22%) compared to that in the placebo group (10%). Response ratio was also statistically significantly superior in the NEURONTIN 900 mg/day group (-0.119) compared to that in the placebo group (-0.027), as was response ratio in 1200 mg/day NEURONTIN (-0.184) compared to placebo.

Analyses were also performed in each study to examine the effect of NEURONTIN on preventing secondarily generalized tonic-clonic seizures. Patients who experienced a secondarily generalized tonic-clonic seizure in either the baseline or in the treatment period in all three placebo-controlled studies were included in these analyses. There were several response ratio comparisons that showed a statistically significant advantage for NEURONTIN compared to placebo and favorable trends for almost all comparisons.

Analysis of responder rate using combined data from all three studies and all doses (N=162, NEURONTIN; N=89, placebo) also showed a significant advantage for NEURONTIN over placebo in reducing the frequency of secondarily generalized tonic-clonic seizures.

In two of the three controlled studies, more than one dose of NEURONTIN was used. Within each study, the results did not show a consistently increased response to dose. However, looking across studies, a trend toward increasing efficacy with increasing dose is evident (see Figure 4).

**Figure 4. Responder Rate in Patients Receiving NEURONTIN Expressed as a Difference from Placebo by Dose and Study: Adjunctive Therapy Studies in Patients ≥12 Years of Age with Partial Seizures**



In the figure, treatment effect magnitude, measured on the Y axis in terms of the difference in the proportion of gabapentin and placebo-assigned patients attaining a 50% or greater reduction in seizure frequency from baseline, is plotted against the daily dose of gabapentin administered (X axis).

Although no formal analysis by gender has been performed, estimates of response (Response Ratio) derived from clinical trials (398 men, 307 women) indicate no important gender differences exist. There was no consistent pattern indicating that age had any effect on the response to NEURONTIN. There were insufficient numbers of patients of races other than Caucasian to permit a comparison of efficacy among racial groups.

A fourth study in pediatric patients age 3 to 12 years compared 25–35 mg/kg/day NEURONTIN (N=118) with placebo (N=127). For all partial seizures in the intent-to-treat population, the response ratio was statistically significantly better for the NEURONTIN group (-0.146) than for the placebo group (-0.079). For the same population, the responder rate for NEURONTIN (21%) was not significantly different from placebo (18%).

A study in pediatric patients age 1 month to 3 years compared 40 mg/kg/day NEURONTIN (N=38) with placebo (N=38) in patients who were receiving at least one marketed antiepileptic drug and had at least one partial seizure during the screening period (within 2 weeks prior to baseline). Patients had up to 48 hours of baseline and up to 72 hours of double-blind video EEG monitoring to record and count the occurrence of seizures. There were no statistically significant differences between treatments in either the response ratio or responder rate.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

NEURONTIN (gabapentin) capsules, tablets, and oral solution are supplied as follows:

100 mg capsules:

White hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/100 mg" on the cap; available in:  
Bottles of 100: NDC 0071-0803-24

300 mg capsules:

Yellow hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/300 mg" on the cap; available in:  
Bottles of 100: NDC 0071-0805-24  
Unit dose 50's: NDC 0071-0805-40

400 mg capsules:

Orange hard gelatin capsules printed with "PD" on the body and "Neurontin/400 mg" on the cap; available in:  
Bottles of 100: NDC 0071-0806-24  
Unit dose 50's: NDC 0071-0806-40

600 mg tablets:

White elliptical film-coated scored tablets debossed with "NT" and "16" on one side; available in:  
Bottles of 100: NDC 0071-0513-24

800 mg tablets:

White elliptical film-coated scored tablets debossed with "NT" and "26" on one side; available in:  
Bottles of 100: NDC 0071-0401-24

250 mg per 5 mL oral solution:

Clear colorless to slightly yellow solution; each 5 mL of oral solution contains 250 mg of gabapentin; available in:  
Bottles containing 470 mL: NDC 0071-2012-23

Store NEURONTIN Tablets and Capsules at 25°C (77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Store NEURONTIN Oral Solution refrigerated, 2°C to 8°C (36°F to 46°F).

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

### Administration Information

Inform patients that NEURONTIN is taken orally with or without food. Inform patients that, should they divide the scored 600 mg or 800 mg tablet in order to administer a half-tablet, they should take the unused half-tablet as the next dose. Advise patients to discard half-tablets not used within 28 days of dividing the scored tablet.

### Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Multiorgan Hypersensitivity

Prior to initiation of treatment with NEURONTIN, instruct patients that a rash or other signs or symptoms of hypersensitivity (such as fever or lymphadenopathy) may herald a serious medical event and that the patient should report any such occurrence to a physician immediately [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

### Anaphylaxis and Angioedema

Advise patients to discontinue NEURONTIN and seek medical care if they develop signs or symptoms of anaphylaxis or angioedema [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

### Dizziness and Somnolence and Effects on Driving and Operating Heavy Machinery

Advise patients that NEURONTIN may cause dizziness, somnolence, and other symptoms and signs of CNS depression. Other drugs with sedative properties may increase these symptoms. Accordingly, although patients' ability to determine their level of impairment can be unreliable, advise them neither to drive a car nor to operate other complex machinery until they have gained sufficient experience on NEURONTIN to gauge whether or not it affects their mental and/or motor performance adversely. Inform patients that it is not known how long this effect lasts [see *Warnings and Precautions* (5.3) and *Warnings and Precautions* (5.4)].

### Suicidal Thinking and Behavior

Counsel the patient, their caregivers, and families that AEDs, including NEURONTIN, may increase the risk of suicidal thoughts and behavior. Advise patients of the need to be alert for the emergence or worsening of symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Instruct patients to report behaviors of concern immediately to healthcare providers [see *Warnings and Precautions* (5.6)].

### Use in Pregnancy

Instruct patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during therapy, and to notify their physician if they are breast-feeding or intend to breast-feed during therapy [see *Use in Specific Populations* (8.1) and (8.2)].

**MEDICATION GUIDE**  
NEURONTIN (Neurontin)  
(Gabapentin)  
Capsules, Tablets, and Oral Solution

110

**What is the most important information I should know about NEURONTIN?**

**Do not stop taking NEURONTIN without first talking to your healthcare provider.** Stopping NEURONTIN suddenly can cause serious problems.

**NEURONTIN can cause serious side effects including:**

**1. Suicidal Thoughts.** Like other antiepileptic drugs, NEURONTIN may cause suicidal thoughts or actions in a very small number of people, about 1 in 500.

**Call a healthcare provider right away if you have any of these symptoms, especially if they are new, worse, or worry you:**

- thoughts about suicide or dying
- attempts to commit suicide
- new or worse depression
- new or worse anxiety
- feeling agitated or restless
- panic attacks
- trouble sleeping (insomnia)
- new or worse irritability
- acting aggressive, being angry, or violent
- acting on dangerous impulses
- an extreme increase in activity and talking (mania)
- other unusual changes in behavior or mood

**How can I watch for early symptoms of suicidal thoughts and actions?**

- Pay attention to any changes, especially sudden changes, in mood, behaviors, thoughts, or feelings.
- Keep all follow-up visits with your healthcare provider as scheduled.

Call your healthcare provider between visits as needed, especially if you are worried about symptoms.

**Do not stop taking NEURONTIN without first talking to a healthcare provider.**

Encourage patients to enroll in the NAAED Pregnancy Registry if they become pregnant. This registry is collecting information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. To enroll, patients can call the toll free number 1-888-233-2334 *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

This product's label may have been updated. For full prescribing information, please visit [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).



LAB-0106-22.2

- Stopping NEURONTIN suddenly can cause serious problems. Stopping a seizure medicine suddenly in a patient who has epilepsy can cause seizures that will not stop (status epilepticus).
- Suicidal thoughts or actions can be caused by things other than medicines. If you have suicidal thoughts or actions, your healthcare provider may check for other causes.

**2. Changes in behavior and thinking** - Using NEURONTIN in children 3 to 12 years of age can cause emotional changes, aggressive behavior, problems with concentration, restlessness, changes in school performance, and hyperactivity.

**3. NEURONTIN may cause serious or life-threatening allergic reactions** that may affect your skin or other parts of your body such as your liver or blood cells. This may cause you to be hospitalized or to stop NEURONTIN. You may or may not have a rash with an allergic reaction caused by NEURONTIN. Call a healthcare provider right away if you have any of the following symptoms:

- skin rash
- hives
- difficulty breathing
- fever
- swollen glands that do not go away
- swelling of your face, lips, throat, or tongue
- yellowing of your skin or of the whites of the eyes
- unusual bruising or bleeding
- severe fatigue or weakness
- unexpected muscle pain
- frequent infections

These symptoms may be the first signs of a serious reaction. A healthcare provider should examine you to decide if you should continue taking NEURONTIN.

#### **What is NEURONTIN?**

NEURONTIN is a prescription medicine used to treat:

- Pain from damaged nerves (postherpetic pain) that follows healing of shingles (a painful rash that comes after a herpes zoster infection) in adults.
- Partial seizures when taken together with other medicines in adults and children 3 years of age and older with seizures.

### Who should not take NEURONTIN?

Do not take NEURONTIN if you are allergic to gabapentin or any of the other ingredients in NEURONTIN. See the end of this Medication Guide for a complete list of ingredients in NEURONTIN.

### What should I tell my healthcare provider before taking NEURONTIN?

#### Before taking NEURONTIN, tell your healthcare provider if you:

- have or have had kidney problems or are on hemodialysis
- have or have had depression, mood problems, or suicidal thoughts or behavior
- have diabetes
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if NEURONTIN can harm your unborn baby. Tell your healthcare provider right away if you become pregnant while taking NEURONTIN. You and your healthcare provider will decide if you should take NEURONTIN while you are pregnant.

◦ **Pregnancy Registry:** If you become pregnant while taking NEURONTIN, talk to your healthcare provider about registering with the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry. The purpose of this registry is to collect information about the safety of antiepileptic drugs during pregnancy. You can enroll in this registry by calling 1-888-233-2334.

- are breast-feeding or plan to breast-feed. NEURONTIN can pass into breast milk. You and your healthcare provider should decide how you will feed your baby while you take NEURONTIN.

**Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.**

Taking NEURONTIN with certain other medicines can cause side effects or affect how well they work. Do not start or stop other medicines without talking to your healthcare provider.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

### How should I take NEURONTIN?

- Take NEURONTIN exactly as prescribed. Your healthcare provider will tell you how much NEURONTIN to take.
  - Do not change your dose of NEURONTIN without talking to your healthcare provider.
  - If you take NEURONTIN tablets and break a tablet in half, the unused half of the tablet should be taken at your next scheduled dose. Half tablets not used within 28 days of breaking should be thrown away.
  - Take NEURONTIN capsules with water.

- NEURONTIN tablets can be taken with or without food. If you take an antacid containing aluminum and magnesium, such as Maalox<sup>®</sup>, Mylanta<sup>®</sup>, Gaviscon<sup>®</sup>, or Di-Gel<sup>®</sup>, you should wait at least 2 hours before taking your next dose of NEURONTIN.

If you take too much NEURONTIN, call your healthcare provider or your local Poison Control Center right away at 1-800-222-1222.

### What should I avoid while taking NEURONTIN?

- Do not drink alcohol or take other medicines that make you sleepy or dizzy while taking NEURONTIN without first talking with your healthcare provider. Taking NEURONTIN with alcohol or drugs that cause sleepiness or dizziness may make your sleepiness or dizziness worse.
- Do not drive, operate heavy machinery, or do other dangerous activities until you know how NEURONTIN affects you. NEURONTIN can slow your thinking and motor skills.

### What are the possible side effects of NEURONTIN?

#### NEURONTIN may cause serious side effects including:

- See “What is the most important information I should know about NEURONTIN?”
- problems driving while using NEURONTIN. See “What I should avoid while taking Neurontin?”
- sleepiness and dizziness, which could increase the occurrence of accidental injury, including falls
- **The most common side effects of NEURONTIN include:**

- |                                      |                                |
|--------------------------------------|--------------------------------|
| • lack of coordination               | • feeling tired                |
| • viral infection                    | • fever                        |
| • feeling drowsy                     | • jerky movements              |
| • nausea and vomiting                | • difficulty with coordination |
| • difficulty with speaking           | • double vision                |
| • tremor                             | • unusual eye movement         |
| • swelling, usually of legs and feet |                                |

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of NEURONTIN. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

**Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.**

### **How should I store NEURONTIN?**

- Store NEURONTIN Capsules and Tablets between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store NEURONTIN Oral Solution in the refrigerator between 36°F to 46°F (2°C to 8°C).

**Keep NEURONTIN and all medicines out of the reach of children.**

### **General information about the safe and effective use of NEURONTIN**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use NEURONTIN for a condition for which it was not prescribed. Do not give NEURONTIN to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about NEURONTIN. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about NEURONTIN that was written for healthcare professionals.

For more information go to <http://www.pfizer.com> or call 1-800-438-1985.

### **What are the ingredients in NEURONTIN?**

**Active ingredient:** gabapentin

**Inactive ingredients in the capsules:** lactose, cornstarch, talc, gelatin, titanium dioxide and FD&C Blue No. 2.

The 300-mg capsule shell also contains: yellow iron oxide.

The 400-mg capsule shell also contains: red iron oxide, and yellow iron oxide.

**Inactive ingredients in the tablets:** poloxamer 407, copovidone, cornstarch, magnesium stearate, hydroxypropyl cellulose, talc, and candellilla wax

**Inactive ingredients in the oral solution:** glycerin, xylitol, purified water, and artificial flavor.

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).

