Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2692

BUENOS AIRES, 08 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001280-13-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NEURONTIN / GABAPENTIN, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 100 mg; 300 mg; 400 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg, autorizado por el Certificado N° 43.788.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 125 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2692

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 61 a 108, desglosando de fojas 61 a 76, para la Especialidad Medicinal denominada NEURONTIN / GABAPENTIN, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS, 100 mg; 300 mg; 400 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 600 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.788 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-001280-13-1

DISPOSICIÓN Nº 2692

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

NEURONTIN
GABAPENTIN
Cápsulas
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta | Industria Norteamericana

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta."

COMPOSICIÓN

NEURONTIN 100
Cada cápsula contiene: Gabapentin 100 mg
Excipientes: Lactosa 14,25 mg, Almidón de maíz 10,00 mg, Talco 10,00 mg

NEURONTIN 300
Cada cápsula contiene: Gabapentin 300 mg
Excipientes: Lactosa 42,75 mg, Almidón de maíz 30,00 mg, Talco 30,00 mg

NEURONTIN 400
Cada cápsula contiene: Gabapentin 400 mg
Excipientes: Lactosa 57,00 mg, Almidón de maíz 40,00 mg, Talco 40,00 mg

NEURONTIN 600
Cada comprimido recubierto contiene: Gabapentin 600 mg
Excipientes: Poloxámero 407 80,0 mg, Copolividona 64,8 mg, Almidón de maíz 49,2 mg, Estearato de magnesio 6,0 mg, Opadry amarillo YS -1-18111 24,0 mg, Cera candelilla 0,6 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Anticonvulsivante. Terapéutica del dolor neuropático.

INDICACIONES
Neurontin/gabapentin está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes epilépticos adultos y niños mayores de 3 años con crisis parciales con o sin generalización secundaria que no han respondido a tratamientos anteriores.

Neurontin/gabapentin está indicado en adultos mayores de 18 años para tratamiento del dolor neuropático derivado de la diabetes mellitus o de cualquier otra etiología.

La seguridad y eficacia de Neurontin/gabapentin para el tratamiento del dolor neuropático en menores de 18 años no ha sido determinada.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

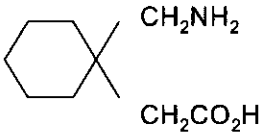
Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F "\Final On: 04-Jan-2013 15:05

DESCRIPCIÓN

Neurontin se presenta en forma de cápsulas que contienen 100 mg, 300 mg y 400 mg de gabapentin y en forma de comprimidos recubiertos que contienen 600 mg y 800 mg de gabapentin.

Gabapentin está descripto como ácido 1 (aminometil) ciclo hexanoacético con una fórmula empírica de $C_9H_{17}NO_2$ y un peso molecular de 171,24. La estructura molecular es:



Gabapentin es un sólido cristalino blanco, fácilmente soluble en agua y en soluciones acuosas ácidas y alcalinas.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción: no se conoce aún el mecanismo por el cual Neurontin/gabapentin ejerce su acción anticonvulsivante. Gabapentin está relacionado estructuralmente con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) pero no interactúa con los receptores GABA, no se convierte metabólicamente en GABA, no es un agonista gabaérgico ni inhibe el metabolismo del GABA. No mostró afinidad por receptores a benzodiazepinas, glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), quisqualato, kainato, receptores para la glicina (sensibilizados o no a la estricnina), alfa 1, alfa 2 o beta adrenérgico, adenosina A1 o A2, colinérgico (muscarínico o nicotínico), dopamina D1 o D2, histamina H1, serotonina S1 o S2, opiáceos, pero los resultados son contradictorios. Estudios *in vitro* con Neurontin/gabapentin marcado han mostrado un sitio de unión de Neurontin/gabapentin en áreas del cerebro de rata, incluyendo neocorteza e hipocampo. Gabapentin muestra actividad anticonvulsivante en modelos de crisis producidas por electroshock máximo y por pentilenetetrazol y por otros modelos preclínicos (por ejemplo cepas con epilepsia genética). No se conoce si estos modelos son adecuados para la epilepsia humana.

Farmacocinética: la biodisponibilidad del Neurontin/gabapentin es aproximadamente del 60% y no es proporcional a la dosis: cuando la dosis aumenta, la biodisponibilidad disminuye. Las comidas no afectan su absorción. Circula en su mayoría no unido a las proteínas plasmáticas (< del 3%). El volumen de distribución aparente de la droga luego de la administración intravenosa de 150 mg es de 58 ± 6 L. En pacientes con epilepsia, la concentración de Neurontin/gabapentin en LCR es de aproximadamente 20% de la concentración plasmática. Se elimina por excreción renal, sin metabolización previa. La vida media de eliminación de la droga es de 5 a 7 horas. La constante de eliminación, el clearance plasmático y el renal son directamente proporcionales al clearance de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). La hemodiálisis tiene un efecto significativo sobre la eliminación del Neurontin/gabapentin en pacientes anúricos. El clearance renal de Neurontin/gabapentin disminuye a mayor edad.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Neurontin/gabapentin está recomendado como tratamiento adyuvante en adultos y niños de más de 3 años de edad. Neurontin/gabapentin se suministra por vía oral, con comida o sin ella.

La dosis eficaz de Neurontin/gabapentin es de 900 a 1800 mg/día y se administra en dosis divididas (3 veces al día) usando cápsulas de 300 ó 400 mg, o en dosis divididas utilizando comprimidos de 600 mg. La titulación de una dosis eficaz tiene lugar rápidamente, luego de

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

unos pocos días, administrando 300 mg el primer día, 300 mg dos veces al día el segundo y 300 mg tres veces al día el tercero. Si fuera necesario se puede aumentar la dosis usando los comprimidos recubiertos de 600 mg tres veces por día hasta 1800 mg/día. Para minimizar los efectos colaterales potenciales, especialmente somnolencia, mareo, fatiga y ataxia, la primera dosis en el día 1 debe ser administrada a la hora de acostarse. Dado que la titulación hasta una dosis efectiva puede progresar rápidamente, ésta puede ser alcanzada en tan sólo tres días usando uno de los siguientes esquemas:

Tabla 1
900 mg/día
Esquema 1

Día 1	Día 2	Día 3
1 x 100 mg	2 x 100 mg	1 x 300 mg
3 veces por día	3 veces por día	3 veces por día

Esquema 2

Día 1	Día 2	Día 3
1 x 300 mg	1 x 300 mg	1 x 300 mg
1 vez al día	2 veces al día	3 veces al día

1200 mg/día
Esquema 1

Día 1	Día 2	Día 3
2 x 100 mg	3 x 100 mg	1 x 400 mg
3 veces por día	3 veces por día	3 veces por día

Esquema 2

Día 1	Día 2	Día 3
1 x 400 mg	1 x 400 mg	1 x 400 mg
1 vez al día	2 veces al día	3 veces al día

Dosis hasta 2400 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos de larga duración. Dosis de 3600 mg/día han sido administradas también a un pequeño número de pacientes durante una corta duración y han sido bien toleradas.
El lapso máximo entre la dosis en el esquema de 3 veces por día no deberá exceder de 12 horas.
Pacientes pediátricos comprendidos entre 3 y 12 años de edad:
La dosis de inicio debe estar dentro del rango de 10 a 15 mg/kg/día administrada en dosis divididas (3 tomas diarias) alcanzando la dosis efectiva aproximadamente al tercer día de comenzado el tratamiento.

Esquema de Inicio de Tratamiento en Niños

Día 1	Día 2	Día 3
10 mg/kg/día	20 mg/kg/día	30 mg/kg/día
Repartido en 3 tomas	Repartido en 3 tomas	Repartido en 3 tomas

La dosis máxima aconsejada de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos es de 50 - 60 mg/kg/día.
La dosis efectiva media de Neurontin/gabapentin en pacientes de 5 años o más es 25-35 mg/kg/día suministradas en dosis divididas (3 veces al dia).
La dosis efectiva media en pacientes de 3 a 4 años es 40 mg/kg/día suministrada en dosis divididas (3 veces al día).

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F \Final On: 04-Jan-2013 15:05

El máximo intervalo entre dosis no debe exceder 12 horas.
Dolor neuropático en pacientes mayores de 18 años: La dosis inicial es de 900 mg/día, distribuida en 3 dosis. Si fuera necesario, aumentar la dosis hasta 3600 mg/día.
Para administrarlo en los niños y adolescentes menores de 18 años no existen aún suficientes experiencias.
Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con compromiso de la función renal o bajo hemodiálisis (ver Tabla 2).
A diferencia de otros fármacos de esta clase, no es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de gabapentin para optimizar el tratamiento. Más aún, Neurontin/gabapentin puede ser utilizado en combinación con otras drogas antiepilépticas sin preocupación por alteraciones de las concentraciones plasmáticas de gabapentin o de las concentraciones séricas de otras drogas antiepilépticas.
Si Neurontin/gabapentin es interrumpido y/o se agrega a la terapia una medicación anticonvulsivante alternativa, esto debe hacerse gradualmente en un mínimo de una semana.
Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida o si se hallan sometidos a hemodiálisis, según se indica en la tabla siguiente:

Tabla 2
Dosis de mantenimiento de Neurontin/gabapentin en adultos con función renal disminuida.

Función Renal Clearance de Creatinina (ml/min)	Dosis Diaria Total (mg/día)	Esquema de Dosificación (mg)
> 60	1200	400 (3 veces al día)
30 - 60	600	300 (2 veces al día)
15 - 30	300	300 (1 vez al día)
< 15	150	300 (día por medio)
Hemodiálisis (a)	-	200 - 300 (b)

(a) Dosis de inicio de 300 a 400 mg
(b) 200-300 mg de Neurontin/gabapentin administrados luego de cada 4 horas de hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES
Neurontin/gabapentin está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).
Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 diferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.
Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC:1.2, 2.7).
El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.
Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F \Final On: 04-Jan-2013 15:05

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparación de ideas y comportamientos suicidas.

Neurontin/gabapentin, en general, no es considerado eficaz para el tratamiento de las crisis de ausencia y en algunos pacientes puede exacerbar estas crisis. Por consiguiente Neurontin/gabapentin deberá utilizarse con precaución en pacientes que presentan crisis mixtas, que incluyen crisis de ausencia.

Crisis precipitada por la supresión abrupta del tratamiento: las drogas antiepilépticas no deben interrumpirse abruptamente debido a la posibilidad de aumentar la frecuencia de las crisis. Cuando a juicio del médico se necesita una reducción de la dosis, la interrupción de la medicación o su sustitución por otro anticonvulsivante, deberá hacerse gradualmente, como mínimo a lo largo de una semana.
En los estudios controlados con placebo, la incidencia de estado epiléptico posterior a la supresión en pacientes que recibieron Neurontin/gabapentin fue 0,6% (5 de 543) contra 0,5% en pacientes que recibieron placebo (2 de 378). Entre los 2074 pacientes tratados con Neurontin/gabapentin a través de todos los estudios (controlados y no controlados) 31 (1,5%) tuvieron estado epiléptico. De éstos, 14 pacientes no tenían historia previa de estado epiléptico, ni antes del tratamiento, ni durante la aplicación de otra medicación.
Como no están disponibles datos históricos adecuados, es imposible decir si el tratamiento con Neurontin/gabapentin está o no asociado con una relación más alta o más baja de la tasa de estado de mal epiléptico que la que debería esperarse que ocurra en una población similar no tratada con Neurontin/gabapentin.

Potencial tumorigénico: en estudios preclínicos estándar *in vivo* de carcinogenicidad, se identificó una incidencia inesperadamente alta de adenocarcinoma acinopancreático en ratas machos, pero no en ratas hembras (ver Información para el paciente y Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad). Se desconoce el significado clínico de este hallazgo.
Las experiencias clínicas durante el desarrollo previo a la introducción de Neurontin/gabapentin no proporcionan un medio directo para evaluar el potencial para inducir tumores en humanos.
En estudios clínicos que incluyen 2085 pacientes por año de exposición, nuevos tumores fueron reportados en 10 pacientes (2 de mama, 3 de cerebro, 2 de pulmón, 1 suprarrenal, 1 linfoma No-Hodgkin, 1 carcinoma endometrial *in situ*) y tumores preexistentes agravados en 11 pacientes (9 de cerebro, 1 de mama, 1 de próstata) durante o hasta dos años de la interrupción de Neurontin/gabapentin.
Sin conocimiento de antecedente de incidencia y reaparición en una población similar no tratada con Neurontin/gabapentin, es imposible conocer si la incidencia vista en este conjunto es o no afectada por el tratamiento.

Muertes súbitas e inexplicables en pacientes con epilepsia: durante el desarrollo de ensayos previos a la comercialización de Neurontin/gabapentin, 8 muertes súbitas e inexplicables fueron registradas en un conjunto de 2203 pacientes tratados (2103 pacientes-años de exposición). Algunos de éstos pueden representar muertes relacionadas a las crisis, en las cuales la crisis no fue observada, ej.: a la noche. Esto representa una incidencia de 0,0038 muertes por paciente-años. De todos modos esta tasa excede la esperada en una población sana de similar edad y sexo, dentro del rango de estimación para la incidencia de muertes súbitas e inexplicables en pacientes con epilepsia que no reciben Neurontin/gabapentin (reuniendo desde 0,0005 para población general de epilépticos, a 0,003 para población de

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F Final On: 04-Jan-2013 15:05

2269922

A.N.M.A.T. FOLIO 66 MESA DE ENTRADAS

ORIGINAL

estudios clínicos, similar a aquella observada en pacientes dentro del programa Neurontin/gabapentin, a 0,005 para pacientes con epilepsia refractaria).
Consecuentemente si estos valores se mantienen o elevan en el futuro dependerá de la comparabilidad de los grupos poblacionales reportados, tratados con Neurontin/gabapentin y la exactitud de las estimaciones provistas.

Erupción secundaria a la droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS): Se reportaron reacciones sistémicas de hipersensibilidad, severas, amenazantes de la vida, tales como erupción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) en pacientes tomando drogas antiepilépticas incluyendo gabapentin.
Es importante resaltar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, aún cuando la erupción no es evidente. Si están presentes tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado de inmediato. El gabapentin debe ser discontinuado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Información para el paciente:
Los pacientes deben ser instruidos para tomar Neurontin/gabapentin solamente como se prescribe.
Pacientes que requieren tratamiento concomitante con morfina pueden experimentar incrementos en las concentraciones de gabapentin. Se debe observar cuidadosamente a los pacientes, por si presentan signos de depresión del SNC, como somnolencia; y las dosis de Neurontin o morfina deben ser reducidas apropiadamente (ver INTERACCIONES).
Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparación de ideas y comportamientos suicidas.

Para asegurar un uso seguro y efectivo de Neurontin/gabapentin, se suministrará a los pacientes la información y las instrucciones que siguen:

- Informe a su médico sobre cualquier medicación prescripta o no prescripta, alcohol o drogas que esté tomando actualmente o tenga la intención de tomar durante su tratamiento con Neurontin/gabapentin.
- Ud. deberá informar a su médico si está embarazada, o si tiene la intención de embarazarse, o si se embaraza mientras está tomando Neurontin/gabapentin.
- No se conoce si Neurontin/gabapentin pasa a la leche materna. Dado que el riesgo para los lactantes humanos no ha sido evaluado, Ud. deberá informar a su médico si está amamantando a un bebé.
- Neurontin/gabapentin puede causar mareos, somnolencia y otros signos y síntomas de depresión del SNC, de acuerdo a esto se advierte que hasta que no haya experimentado cómo lo afecta esta medicación no deberá conducir un automóvil ni manejar maquinaria potencialmente peligrosa.
- No deberá dejar que transcurran más de 12 horas entre las dosis de Neurontin/gabapentin.
- Antes del inicio del tratamiento con gabapentin, el paciente debe ser instruido de que una erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre o linfadenopatía pueden anunciar un evento médico serio y que debe reportar cualquier ocurrencia de inmediato a un médico.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F Final On: 04-Jan-2013 15:05

090177e183d6c211\F' 'Final On: 04-Jan-2013 15:05

INTERACCIONES

Neurontin/gabapentin no es considerablemente metabolizado y no interfiere con el metabolismo de drogas antiepilépticas comúnmente coadministradas.

Los datos de interacción de drogas descriptos en esta sección fueron obtenidos de estudios que incluyen adultos sanos y pacientes con epilepsia.

- **Ácido valproico:** el estado estable medio a través de los valores de ácido valproico en plasma, antes y durante la administración concomitante de Neurontin/gabapentin (400 mg tres veces al día N = 17) no fueron diferentes y tampoco los parámetros farmacocinéticos de Neurontin/gabapentin fueron afectados por el ácido valproico.
- **Fenitoína:** para un estudio con Neurontin/gabapentin de dosis múltiple y simple (400 mg tres veces por día) en pacientes epilépticos (N = 8) mantenidos con monoterapia con fenitoína por lo menos por 2 meses, Neurontin/gabapentin no tuvo efecto sobre el estado estable a través de la concentración plasmática de fenitoína y la fenitoína no tuvo efecto sobre la farmacocinética de Neurontin/gabapentin.
- **Carbamazepina:** el estado estable a través de la concentración de carbamazepina y carbamazepina 10, 11-epoxi en plasma no fue afectada por la administración concomitante de Neurontin/gabapentin (400 mg tres veces al día N = 12). Asimismo la farmacocinética de Neurontin/gabapentin permanece inalterable por la administración de carbamazepina.
- **Fenobarbital:** estimaciones del estado estable, parámetros farmacocinéticos de fenobarbital o Neurontin/gabapentin (300 mg tres veces al día N = 12) son idénticos si las drogas son administradas solas o asociadas.
- **Naproxeno:** la coadministración (N=18) de cápsulas de naproxeno sódico (250 mg) con Neurontin (125 mg) parece incrementar la cantidad absorbida de gabapentin en un 12% a un 15%. Gabapentin no tiene efecto sobre los parámetros famacocinéticos de naproxeno. Estas dosis son menores a las dosis terapéuticas de ambas drogas. La magnitud de la interacción dentro de los rangos de dosis recomendados de ambas drogas es desconocida.
- **Hidrocodona:** la coadministración de Neurontin (125 a 500 mg; N=48) disminuye los valores de Cmax y AUC de hidrocodona (10 mg; N=50) de manera dosis dependiente en relación con la administración de hidrocodona sola; los valores Cmax y AUC son de 3% a 4% menores, respectivamente, después de la administración de 125 mg de Neurontin y de 21% a 22% menores, respectivamente, después de la administración de 500 mg de Neurontin. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Hidrocodona incrementa los valores del AUC de gabapentin en un 14%. La magnitud de la interacción en otras dosis es desconocida.
- **Morfina:** en un artículo de la literatura se ha informado que cuando 60 mg de morfina en cápsulas de liberación controlada es administrada 2 horas antes de 600 mg de Neurontin capsula (N=12), el AUC medio de gabapentin aumenta en un 44% comparado con la administración de gabapentin sin morfina (ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS). Los valores de los parámetros farmacocinéticos de morfina no fueron afectados con la administración de Neurontin 2 horas después de la morfina. La magnitud de la interacción a otras dosis es desconocida.
- **Cimetidina:** en presencia de cimetidina 300 mg cuatro veces por día (N = 12) el clearance oral aparente medio de Neurontin/gabapentin decayó un 14% y el clearance de creatinina decayó un 10%. Así, cimetidina parece alterar la excreción renal de ambas, Neurontin/gabapentin creatinina, y un marcador endógeno de la función renal. No se prevee que la leve disminución de la excreción renal de Neurontin/gabapentin observada cuando se lo administra simultáneamente con cimetidina vaya a tener consecuencias clínicas de importancia. El efecto de Neurontin/gabapentin sobre la cimetidina no fue evaluado.
- **Anticonceptivos orales:** el perfil farmacocinético de noretindrona y etinilestradiol luego de la administración de tabletas conteniendo 2,5 mg de noretindrona acetato y 50 mcg de etinilestradiol, fueron similares con y sin la administración de Neurontin/gabapentin (400 mg tres veces al día; N = 13). La Cmax de noretindrona fue 13% más alta cuando fue coadministrada con Neurontin/gabapentin. Esta interacción no reviste importancia clínica.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

- **Antiácidos:** los antiácidos reducen la biodisponibilidad de Neurontin/gabapentin (N = 16) en alrededor de un 20%. Esta disminución en la biodisponibilidad fue de un 5% cuando Neurontin/gabapentin fue administrado 2 horas después del antiácido. Se recomienda que Neurontin/gabapentin sea administrado por lo menos 2 horas después de la administración de un antiácido.
- **Probenecid:** probenecid es un bloqueante de la secreción tubular renal.

Los parámetros farmacocinéticos de Neurontin/gabapentin sin y con probenecid fueron comparables. Esto indicó que Neurontin/gabapentin no fue sometido a secreción tubular renal por la ruta que es bloqueada por el probenecid.

Drogas/tests de laboratorio, interacciones: cuando se incluyó Neurontin/gabapentin a la terapia con otras drogas antiepilépticas, se reportaron falsos positivos en el test de tira reactiva de Ames N - Multistix SG®. Se recomienda el procedimiento más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico para determinar proteinuria.

Test de laboratorio:

Los datos sobre ensayos clínicos no indican que sea necesario un monitoreo de rutina de parámetros clínicos de laboratorio para el uso sin riesgo de Neurontin/gabapentin. No ha sido establecida la importancia del monitoreo de los niveles sanguíneos de Neurontin/gabapentin.

Neurontin/gabapentin puede ser usado en forma concomitante con otras drogas antiepilépticas sin producir alteraciones en las concentraciones sanguíneas de Neurontin/gabapentin u otras drogas antiepilépticas.

Para medir proteinuria se recomienda el procedimiento de la precipitación con ácido sulfosalicílico, más específico. La razón es que se han informado lecturas positivas falsas con el test Ames N-Multistix SG® cuando se agregaba Neurontin/gabapentin a otras drogas anticonvulsivantes.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Deterioro de la fertilidad: se administró Neurontin/gabapentin a ratones (incorporado a la dieta) en la cantidad de 200, 600 y 2000 mg/kg/día y a ratas en la cantidad de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día durante dos años. Se halló, solamente en ratas machos y con la dosis más alta, un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas. Las concentraciones plasmáticas pico de la droga con la dosis de 2000 mg/kg, son 20 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en seres humanos tratados con 1800 mg/día. Los tumores de las células acinares pancreáticas en las ratas machos eran de bajo grado de malignidad, no influyeron sobre la sobrevida, no originaron metástasis ni invadieron tejidos circundantes, y eran similares a los observados en los controles coexistentes. No consta que estos tumores de las células acinares pancreáticas en ratas machos permitan afirmar algo sobre el riesgo carcinogénico en el ser humano.

Neurontin/gabapentin no tiene potencial genotóxico. No fue mutágeno *in vitro* en ensayos estándar usando bacterias o células de mamíferos. Neurontin/gabapentin no indujo aberraciones estructurales cromosómicas en células de mamíferos *in vitro* ni *in vivo*, y no indujo formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsters.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción en ratas con dosis hasta de 2000 mg/kg (40 veces la dosis máxima humana diaria).

Embarazo:

Embarazo categoría C. Neurontin/gabapentin ha demostrado ser fetotóxico en roedores, causando retraso de la osificación de algunos huesos del cráneo, vértebras, miembros anteriores y miembros posteriores. Estos efectos ocurren cuando los ratones preñados reciben dosis orales de 1000 ó 3000 mg/kg/día durante el período de organogénesis o aproximadamente 1 a 4 veces la dosis máxima de 3600 mg/día administrada a pacientes epilépticos sobre la base de mg/m^2.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

Las dosis de 500 mg/kg/día o aproximadamente la mitad de la dosis humana sobre una base de mg/m^2, no han producido efectos indeseables.
Cuando las ratas se dosifican antes y durante el apareamiento y durante toda la gestación, las crías de todos los grupos dosificados (500, 1000 y 2000 mg/kg/día) fueron afectadas. Estas dosis son equivalentes a menos de 1 a 5 veces la dosis humana máxima sobre una base de mg/m^2.
Hubo una incidencia incrementada de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas en un estudio de fertilidad y capacidad reproductiva general para 2000 mg/kg/día, sin efecto para 1000 mg/kg/día en un estudio teratológico para 1500 mg/kg/día, sin efecto a 300 mg/kg/día y en estudio perinatal y postnatal a todas las dosis estudiadas (500, 1000 y 2000 mg/kg/día). Las dosis a las cuales ocurre el efecto son aproximadamente 1 a 5 veces la dosis máxima en humanos de 3600 mg/día sobre una base de mg/m^2; dosis no efectivas fueron aproximadamente 3 veces (estudio de fertilidad y capacidad reproductiva general) y aproximadamente igual a (estudio de teratogenicidad) la dosis máxima en humanos sobre una base de mg/m^2. Además de hidrouréter e hidronefrosis, la etiología de los cuales no es clara, la incidencia de malformaciones no fue incrementada comparada con controles en las crías de ratones, ratas o conejos que recibieron dosis administradas hasta 50 veces (ratón), 30 veces (ratas) y 25 veces (conejos), la dosis humana diaria sobre una base de mg/kg, o 4 veces (ratón), 5 veces (ratas) u 8 veces (conejos) la dosis humana diaria sobre la base de mg/m^2.
En un estudio teratológico en ratones, un aumento de la incidencia de pérdida fetal postimplantación ocurrió en hembras expuestas a 60, 300 y 1500 mg/kg/día o menos que aproximadamente un cuarto a 8 veces la dosis humana máxima sobre una base mg/m^2. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debería ser usada durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia:
No se sabe si Neurontin/gabapentin se excreta por leche humana y el efecto en el niño se desconoce. Sin embargo, dado que muchas drogas son excretadas en leche humana, Neurontin/gabapentin debería ser usado por mujeres que dan de mamar sólo si los beneficios justifican los riesgos.

Uso en Pediatría:
La seguridad y eficacia en niños menores de 3 años no ha sido establecida.

Uso en Geriatría:
No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes geriátricos. Los eventos clínicos adversos reportados entre 59 pacientes con Neurontin/gabapentin con edades por encima de 65 años no difieren de la clase reportada por individuos más jóvenes. El pequeño número de individuos de edad evaluados, de cualquier modo limita la validez de algunas conclusiones alcanzadas acerca de la influencia, si es que existe, de la edad sobre la clase de eventos adversos o anormalidades de laboratorio asociadas con el uso de Neurontin/gabapentin.
Como Neurontin/gabapentin es eliminado principalmente por excreción renal, para pacientes ancianos con función renal comprometida, la dosis debe ajustarse como se indica en POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (Tabla 2). El clearance de creatinina es difícil de medir en pacientes no internados y la creatinina en suero puede estar disminuida en la vejez porque disminuye la masa muscular.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

El clearance de creatinina (Ccr) puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault:
Para mujeres Ccr = (0,85) (140 - edad) (peso) / [(72) (Scr)]
Para hombres Ccr = (140 - edad) (peso) / [(72) (Scr)]
edad: en años.
peso: en kilogramos.
Scr: creatinina sérica en mg/dl.

ABUSO Y DEPENDENCIA DE LA DROGA

El abuso y dependencia potencial de Neurontin/gabapentin no ha sido evaluado en estudios en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Dolor neuropático

Los efectos adversos más comúnmente observados asociados con el uso de Neurontin/gabapentin en adultos con neuralgia postherpética, no observados con una frecuencia equivalente entre los pacientes que recibieron placebo, fueron mareos, somnolencia, y edema periférico.En los 2 estudios controlados de neuralgia postherpética, 16% de los 336 pacientes que recibieron Neurontin y 9% de los 227 pacientes que recibieron placebo discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos adversos que llevaron con mayor frecuencia a la supresión del tratamiento con Neurontin fueron mareos, somnolencia y náuseas.

Incidencia en ensayos clínicos controlados:

A continuación se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, que se presentaron en al menos, el 1% de los pacientes con neuralgia postherpética tratados con Neurontin, que participaron en estudios controlados y fueron numéricamente más comunes en el grupo tratado con Neurontin que en el que recibió placebo. Los eventos adversos informados fueron habitualmente de intensidad leve a moderada.
General: astenia, infección, cefaleas, lesión/herida accidental, dolor abdominal.
Sistema digestivo: diarrea, sequedad de boca, constipación, náuseas, vómitos, flatulencia.
Sistemas metabólico y nutricional: edema periférico, aumento de peso, hiperglucemia.
Sistema nervioso: mareos, somnolencia, ataxia, pensamiento anormal, marcha anormal, incoordinación, amnesia, hiperestesia.
Sistema respiratorio: faringitis.
Piel y apéndices: rash.
Sentidos especiales: ambliopía (informado como visión borrosa), conjuntivitis, diplopía, otitis media.

Otros eventos observados en más del 1% de los pacientes, con igual o mayor frecuencia en el grupo placebo, incluyeron dolor, temblor, neuralgia, dolor de espalda, dispepsia, disnea, y síndrome gripal.
No hubo diferencias clínicamente importantes en el tipo e incidencia de eventos adversos, entre hombres y mujeres. No hay información suficiente para avalar una distribución de eventos adversos por raza, dado que hubo pocos pacientes de raza distinta a la blanca.

Ensayos clínicos en adultos con dolor neuropático de varias etiologías

Se obtuvo información de seguridad en 1173 pacientes durante ensayos clínicos doble ciego y abiertos que incluyeron condiciones de dolor neuropático para los cuales la eficacia no ha sido demostrada.
Los eventos adversos informados por los investigadores se agruparon en categorías estandarizadas usando terminología modificada COSTART IV. A continuación se enumeran todos los eventos informados, excepto aquellos que ya se mencionaron antes y aquellos no asociados

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

al uso de la droga. Los eventos se clasificaron por sistema corporal y se enumeraron en orden de frecuencia decreciente usando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que ocurrieron en al menos 1/100 de pacientes; eventos adversos poco frecuentes son aquellos que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 de pacientes; eventos adversos raros son aquellos que ocurrieron en menos de 1/1000 pacientes.

General: *poco frecuentes:* dolor de pecho, celulitis, malestar, dolor de cuello, edema facial, reacción alérgica, absceso, escalofríos, escalofríos y fiebre, trastorno de membrana mucosa; *raros:* olor corporal, quiste, fiebre, hernia, valores de BUN anormales, masa palpable en el cuello, dolor pélvico, sepsis, infección viral.

Sistema cardiovascular: *poco frecuentes:* hipertensión, síncope, palpitaciones, migraña, hipotensión, trastorno vascular periférico, trastorno cardiovascular, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, vasodilatación; *raros:* angina de pecho, falla cardíaca, fragilidad capilar incrementada, flebitis, tromboflebitis, venas varicosas.

Sistema digestivo: *poco frecuentes:* gastroenteritis, apetito aumentado, trastorno gastrointestinal, candidiasis oral, gastritis, trastorno de la lengua, sed, trastorno dental, heces anormales, anorexia, análisis de función hepática anormales, absceso periodontal; *raros:* colecistitis, colelitiasis, úlcera duodenal, incontinencia fecal, aumento de gamma glutamil transpeptidasa, gingivitis, obstrucción intestinal, úlcera intestinal, melena, úlcera bucal, trastorno rectal, hemorragia rectal, estomatitis.

Sistema endócrino: *poco frecuentes:* diabetes mellitus.

Sistema hematológico y linfático: *poco frecuentes:* equimosis, anemia; *raros:* linfadenopatía, reacción tipo linfoma, disminución de protrombina.

Sistemas metabólico y nutricional: *poco frecuentes:* edema, gota, hipoglucemia, pérdida de peso; *raros:* aumento de fosfatasa alcalina, cetoacidosis diabética, aumento de la lactodeshidrogenasa.

Sistema musculoesquelético: *poco frecuentes:* artritis, artralgia, mialgia, artrosis, calambres en las piernas, miastenia; *raros:* dolor tibial, trastorno articular, trastorno de tendón.

Sistema nervioso: *frecuentes:* confusión, depresión; *poco frecuentes:* vértigo, nerviosismo, parestesia, insomnio, neuropatía, disminución de líbido, ansiedad, despersonalización, disminución de reflejos, trastornos del habla, sueños anormales, disartria, labilidad emocional, nistagmo, estupor, parestesia perioral, euforia, hiperestesia, hipokinesia,; *raros:* agitación, hipertonía, aumento de la líbido, trastorno del movimiento, mioclonía, trastorno vestibular.

Sistema respiratorio: *poco frecuentes:* aumento de tos, bronquitis, rinitis, sinusitis, neumonía, asma, trastorno pulmonar, epistaxis; *raros:* hemoptisis, alteración de la voz.

Piel y apéndices: *poco frecuentes:* prurito, úlcera de piel, sequedad de piel, herpes zoster, trastorno de piel, dermatitis fúngica, forunculosis, herpes simple, psoriasis, sudoración, urticaria, rash vesiculoampular; *raros:* acné, trastono de cabello, rash maculopapular, trastornos de las uñas, carcinoma de piel, decoloración de la piel, hipertrofia de la piel.

Sentidos especiales: *poco frecuentes:* visión anormal, dolor de oído, trastorno del ojo, perversión del gusto, sordera; *raros:* hiperemia conjuntival, retinopatía diabética, dolor ocular, fondo de ojos con microhemorragia, trombosis venosa retinal, pérdida del gusto.

Sistema urogenital: *poco frecuentes:* infección del tracto urinario, disuria, impotencia, incontinencia urinaria, candidiasis vaginal, dolor de mama, trastorno menstrual, poliuria, retención urinaria; *raros:* cistitis, eyaculación anormal, inflamación del pene, ginecomastia, nocturia, pielonefritis, edema escrotal, frecuencia urinaria, urgencia urinaria, anormalidad de la orina.

Epilepsia

Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de Neurontin/gabapentin en combinación con otras drogas antiepilépticas en pacientes mayores a 12 años de edad, no observados con una frecuencia equivalente entre los pacientes que recibieron placebo, fueron somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y nistagmo.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

Los eventos adversos más comúnmente observados con el uso de Neurontin en combinación con otras drogas antiepilépticas en pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad, no observados con una frecuencia equivalente entre los pacientes que recibieron placebo, fueron infección viral, fiebre, náuseas y/o vómitos, somnolencia y agresividad.
Aproximadamente 7% de los 2074 individuos mayores de 12 años de edad, y aproximadamente el 7% de los 449 pacientes pediátricos entre 3 y 12 años de edad, que recibieron Neurontin/gabapentin en estudios clínicos previos a la comercialización, discontinuaron el tratamiento por algún evento adverso. Los eventos adversos más comúnmente asociados con la supresión en pacientes mayores de 12 años de edad, fueron: somnolencia (1,2%), ataxia (0,8%), fatiga (0,6%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y mareos (0,6%). Los eventos adversos más comúnmente asociados con la supresión en pacientes pediátricos, fueron: labilidad emocional (1,6%), agresividad (1,3%) e hiperkinesia (1,1%).

Incidencia en ensayos clínicos controlados:
A continuación se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, que se presentaron por lo menos en el 1% de los pacientes mayores a 12 años de edad con epilepsia, que participaron en estudios controlados con placebo y fueron numéricamente más comunes en el grupo tratado con Neurontin. En estos estudios se agregó Neurontin/gabapentin, o bien placebo, al tratamiento medicamentoso antiepiléptico que estaba recibiendo el paciente en esos momentos. Los eventos adversos informados fueron habitualmente de intensidad leve a moderada.

El médico debe estar enterado que esta información, obtenida cuando Neurontin fue agregado a la terapia antiepiléptica concomitante, no puede ser usada para predecir la frecuencia de eventos adversos en el curso de la práctica médica habitual en los que las características y otros factores de los pacientes pueden diferir de aquellos que prevalecieron durante los estudios clínicos. De manera similar, las frecuencias citadas no pueden ser comparadas directamente con cifras obtenidas por otras investigaciones clínicas que involucran tratamientos, usos o investigadores diferentes. Sin embargo, estas frecuencias proveen al médico de una base para estimar la relativa contribución de factores relacionados o no con la droga a las incidencias de los eventos adversos en la población estudiada.

Incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento, en estudios clínicos controlados como terapia adyuvante en pacientes mayores a 12 años de edad (eventos de al menos 1% de los pacientes tratados con Neurontin, fueron numéricamente más comunes que en el grupo que recibió placebo):
General: fatiga, aumento de peso, dolor de espalda, edema periférico.
Sistema cardiovascular: vasodilatación.
Sistema digestivo: dispepsia, sequedad de boca o garganta, constipación, anormalidades dentales, aumento de apetito.
Sistemas hematológico y linfáticos: leucopenia.
Sistema musculoesquelético: mialgia, fracturas.
Sistema nervioso: somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblor, nerviosismo, disartria, amnesia, depresión, pensamiento anormal, espasmo, coordinación anormal.
Sistema respiratorio: rinitis, faringitis, tos.
Piel y apéndices: abrasión, prurito.
Sistema urogenital: impotencia.
Sentidos especiales: diplopía, ambliopía (descripto, en general, como visión borrosa).
Estudios de laboratorio: recuento leucocitario disminuido.

090177e183d6c211\F' 'Final On: 04-Jan-2013 15:05

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Otros eventos informados en más del 1% de los pacientes mayores a 12 años de edad, pero con igual o mayor frecuencia en el grupo placebo, incluyeron cefaleas, infección viral, fiebre, náuseas y/o vómitos, dolor abdominal, diarrea, convulsiones, confusión, insomnio, labilidad emocional, rash, acné.

Entre los eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieron con una incidencia de al menos el 10% de los pacientes tratados con Neurontin, somnolencia y ataxia parecen exhibir una relación dosis-respuesta positiva.
La incidencia total y el tipo de los eventos adversos observados fueron similares entre los hombres y mujeres tratados con Neurontin. La incidencia de eventos adversos aumento levemente con el incremento de la edad en los pacientes tratados con Neurontin o placebo. No hay información suficiente para avalar una distribución de eventos adversos por raza, dado que solamente el 3% de los pacientes (28/921) en estudios clínicos controlados con placebo fueron identificados como raza "no blanca" (negra u otra).

A continuación se enumeran los signos y síntomas emergentes del tratamiento, que se presentaron en al menos, el 2% de los pacientes con epilepsia tratados con Neurontin de 3 a 12 años de edad, que participaron en estudios controlados con placebo y fueron numéricamente más comunes en el grupo con Neurontin. Los eventos adversos informados fueron habitualmente de intensidad leve a moderada.
General: infección viral, fiebre, aumento de peso, fatiga.
Sistema digestivo: náuseas y/o vómitos.
Sistema nervioso: somnolencia, agresividad, labilidad emocional, mareos, hiperkinesia.
Sistema respiratorio: bronquitis, infección respiratoria.

Otros eventos informados en más del 2% de los pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad, pero con igual o mayor frecuencia en el grupo placebo, incluyeron: faringitis, infección en el tracto respiratorio superior, cefaleas, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos, y otitis media.

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos
Estudios clínicos en adultos y adolescentes (excepto estudios clínicos en dolor neuropático)
Neurontin ha sido administrado a 4717 pacientes mayores a 12 años de edad durante todos los estudios clínicos de terapia adyuvante (excepto estudios clínicos con pacientes con dolor neuropático), solamente algunos de ellos fueron controlados con placebo.
Durante estos estudios, todos los eventos adversos fueron registrados por los investigadores clínicos que usaron terminología de su propia elección.
A fin de proveer un estimado significativo de la proporción de individuos que sufrieron eventos adversos, los tipos de eventos similares fueron agrupados en un número más chico de categorías estandarizadas usando terminología modificada del diccionario COSTART.
Estas categorías se mencionan a continuación. Las frecuencias presentadas representan la proporción de los 4717 pacientes mayores de 12 años de edad expuestos a Neurontin que experimentaron un evento del tipo citado, en al menos una ocasión mientras recibían Neurontin.
Se incluyen todos los eventos reportados, excepto aquellos ya mencionados anteriormente, aquellos demasiado generales para ser informativos, y aquellos no asociados razonablemente con el uso de la droga. Los eventos se clasificaron por sistema corporal y se enumeraron en orden de frecuencia decreciente usando las siguientes definiciones: eventos adversos frecuentes son aquellos que ocurrieron en al menos 1/100 de pacientes; eventos adversos poco frecuentes son aquellos que ocurrieron en 1/100 a 1/1000 de pacientes; eventos adversos raros son aquellos que ocurrieron en menos de 1/1000 pacientes.

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F \Final On: 04-Jan-2013 15:05

Generales: *frecuentes*: astenia, malestar, edema facial; *poco frecuentes*: alergia, edema generalizado, disminución de peso, escalofrío; *raros*: sensación extraña, lasitud, intolerancia al alcohol, efecto residual.
Sistema cardiovascular: *frecuentes*: hipertensión; *poco frecuentes*: hipotensión, angina de pecho, trastornos vasculares periféricos, palpitaciones, taquicardia, migraña, soplos; raros: fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, tromboflebitis, tromboflebitis profunda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis pulmonar, extrasístoles ventriculares, bradicardia, contracción auricular prematura, frote pericárdico, bloqueo cardíaco, embolia pulmonar, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, derrame pericárdico, pericarditis.
Sistema digestivo: *frecuentes*: anorexia, flatulencia, gingivitis; *poco frecuentes*: glositis, hemorragia gingival, sed, estomatitis, aumento de salivación, gastroenteritis, hemorroides, heces sanguinolentas, incontinencia fecal, hepatomegalia; *raros*: disfagia, eructos, pancreatitis, úlcera péptica, colitis, ampollas en la boca, dientes desteñidos, estomatitis angular, glándula salival agrandada, hemorragia labial, esofagitis, hernia hiatal, hematemesis, proctitis, síndrome de colon irritable, hemorragia rectal, espasmo esofágico.
Sistema endócrino: *raros*: hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio, estrógenos bajos, insuficiencia ovárica, epididimitis, edema testicular, apariencia de Cushing.
Sistemas hematológico y linfático: *frecuentes*: púrpura, más comúnmente descripta como contusiones resultantes de traumas físicos; *poco frecuentes*: anemia, trombocitopenia, linfadenopatía; *raros*: recuento leucocitario incrementado, linfocitosis, linfoma No-Hodgkin, tiempo de sangría aumentado.
Sistema musculoesquelético: *frecuentes*: artralgia; *poco frecuentes*: tendinitis, artritis, rigidez articular, tumefacción de las articulaciones, test de Romberg positivo; *raros*: costocondritis, osteoporosis, bursitis, contracturas.
Sistema nervioso: *frecuentes*: vértigo, hiperkinesia, parestesias, disminución o ausencia de reflejos, aumento de los reflejos, ansiedad, hostilidad; *poco frecuentes*: tumores del SNC, síncope, sueños anormales, afasia, hiperestesia, hemorragia intracraneal, hipotonía, disestesias, paresias, distonías, hemiplejía, parálisis facial, estupor, disfunción cerebelosa, signo de Babinski positivo, sensibilidad posicional disminuida, hematoma subdural, apatía, alucinaciones, disminución o pérdida de la líbido, agitación, paranoia, despersonalización, euforia, excitación, sensación de estar bajo efecto narcótico, , psicosis; *raros*: coreoatetosis, diskinesia orofacial, encefalopatía, parálisis nerviosa, trastornos de personalidad, aumento de la líbido, temperamento sometido, apraxia, trastornos del control motor fino, meningismo, mioclonías locales, hiperestesias, hipokinesia, manía, neurosis, histeria, reacción antisocial,.
Sistema respiratorio: *frecuentes*: neumonía; *poco frecuentes*: epistaxis, disnea, apnea; *raros*: mucositis, neumonía por aspiración, hiperventilación, hipo, laringitis, obstrucción nasal, ronquidos, broncoespasmo, hipoventilación, edema pulmonar.
Sistema dermatológico: *poco frecuentes*: alopecía, eczema, piel seca, aumento de la transpiración, urticaria, hirsutismo, seborrea, quistes, herpes simple; *raros*: herpes zoster, piel decolorada, pápulas, reacciones de fotosensibilidad, úlceras en las piernas, seborrea del cuero cabelludo, psoriasis, descamación, erosión cutánea, nódulos de piel, nódulos subcutáneos, melanosis, necrosis de piel, tumefacción local.
Sistema urogenital: *poco frecuentes*: hematuria, disuria, micción frecuente, cistitis, retención urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal, amenorrea, dismenorrea, menorragia, cáncer de mama, eyaculación anormal, impotencia para el clímax; *raros*: dolor renal, leucorrea, prurito genital, cálculos renales, insuficiencia renal aguda, anuria, glucosuria, nefrosis, nocturia, piuria, urgencia urinaria, dolor vaginal, dolor de mamas, dolor testicular.
Sentidos especiales: *frecuentes*: visión anormal; *poco frecuentes*: cataratas, conjuntivitis, sequedad ocular, dolor de ojos, defectos del campo visual, fotofobia, ptosis bilateral y unilateral, hemorragia ocular, orzuelo, pérdida de audición, dolor de oídos, tinnitus, infección del oído interno, otitis, pérdida del gusto, gusto inusual, sacudidas oculares, repleción del oído *raros*: prurito ocular, acomodación anormal, perforación del tímpano, sensibilidad a los ruidos,

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' 'Final On: 04-Jan-2013 15:05

problemas de enfoque, epífora, retinopatía, glaucoma, iritis, trastornos en la córnea, disfunción lagrimal, transformaciones degenerativas del ojo, ceguera, degeneración de la retina, miosis, corioretinitis, estrabismo, disfunción de la trompa de Eustaquio, laberintitis, otitis externa, sensaciones raras del olfato.
Sentidos especiales: *frecuentes*: visión anormal; *poco frecuentes*: cataratas, conjuntivitis, sequedad ocular, dolor de ojos, defecto del campo visual, fotofobia, ptosis bilateral y unilateral, hemorragia ocular, orzuelo, pérdida de audición, dolor de oídos, tinnitus, infección del oído interno, otitis, pérdida del gusto, gusto inusual, sacudidas oculares, repleción del oído; *raros*: prurito ocular, acomodación anormal, perforación del tímpano, sensibilidad a los ruidos, problema de enfoque, epífora, retinopatía, glaucoma, iritis, trastornos en la córnea, disfunción lagrimal, transformaciones degenerativas del ojo, ceguera, degeneración de la retina, miosis, corioretinitis, estrabismo, disfunción de la trompa de Eustaquio, laberintitis, otitis externa, sensaciones raras del olfato.

Estudios clínicos en pacientes pediátricos con epilepsia
Los eventos adversos que ocurrieron durante los estudios clínicos de epilepsia en 449 pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad tratados con gabapentin que no fueron reportados en estudios clínicos de terapia adyuvante en adultos son:
Generales: deshidratación, mononucleosis infecciosa.
Sistema digestivo: hepatitis.
Sistemas hematológicos y linfáticos: defectos de la coagulación.
Sistema nervioso: desaparición del aura, neuralgia occipital.
Función psicobiológica: sonambulismo.
Sistema respiratorio: falso crup, ronquera.

Datos Posteriores a la Comercialización
Además de los eventos adversos observados durante los estudios clínicos de Neurontin, también se han informado los siguientes eventos adversos durante la comercialización de Neurontin. Estos no fueron descriptos arriba y la información es insuficiente para sostener una estimación de sus incidencias o establecer una causalidad. La lista es: angioedema, aumento de la creatina-cinasa en sangre, fluctuaciones en la glucemia, erupción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos, eritema multiforme, tests de función hepática elevados, fiebre, edema generalizado, hiponatremia, trastorno del movimiento, rabdomiólisis síndrome de Stevens-Johnson, ictericia, hepatitis, hipertrofia mamaria, ginecomastia, mioclonía, hipersensibilidad incluyendo reacciones sistémicas.
También se han informado eventos adversos consecuentes a una discontinuación abrupta de gabapentin. Los eventos adversos más frecuentes fueron ansiedad, insomnio, náuseas, dolor y sudoración.

SOBREDOSIS
No ha sido identificada la dosis letal de Neurontin/gabapentin en ratones y en ratas que han recibido dosis únicas orales tan altas como 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyen ataxia, respiración dificultosa, ptosis, sedación, hipoactividad o excitación.
Sobredosis orales agudas de Neurontin/gabapentin hasta 49 g han sido informadas; en estos casos se observó visión doble, lenguaje farfullado, adormecimiento, letargo y diarrea. Todos los pacientes se recuperaron con tratamiento de apoyo.
Neurontin/gabapentin puede ser eliminado por hemodiálisis. Aunque la hemodiálisis no ha sido practicada en los pocos casos reportados por sobredosis, puede ser indicada por el estado clínico del paciente o en pacientes con deterioro renal significativo.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F' \Final On: 04-Jan-2013 15:05

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-777

PRESENTACIONES
Neurontin 100 mg: envases que contienen 100 cápsulas.
Neurontin 300 mg: envases que contienen 30 y 60 cápsulas.
Neurontin 400 mg: envases que contienen 60 cápsulas.
Neurontin 600 mg: envases que contienen 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO
Conservar entre 15°C y 30°C.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº 43.788

Elaborado por Pfizer Pharmaceuticals Ltd., Vega Baja, PR00694, USA.

Importado por PFIZER SRL, Virrey Loreto 2477 (C1426DXS) Buenos Aires, Argentina
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de última revisión: octubre de 2012
LPD: 01/OCT/2012

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al (011) 4788-7000

Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

090177e183d6c211\F Final On: 04-Jan-2013 15:05