



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1762-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 14 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-36762138-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-36762138-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NEURONTIN / GABAPENTIN, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, GABAPENTIN 100 mg – 300 mg – 400 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GABAPENTIN 600 mg; aprobada por Certificado N° 43.788.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada NEURONTIN / GABAPENTIN, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, GABAPENTIN 100 mg – 300 mg – 400 mg; COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, GABAPENTIN

600 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-48290481-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.788, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Prospectos.

EX-2018-36762138-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.11.14 11:10:26 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA UL
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.11.14 11:03:0300

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO

NEURONTIN GABAPENTIN Cápsulas Comprimidos recubiertos

Venta bajo 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.

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.

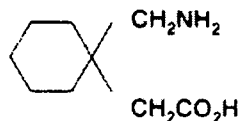
Gabapentin está descrito como ácido 1 (aminometil) ciclo hexanoacético con una fórmula empírica de $C_9H_{17}NO_2$ y un peso molecular de 171,24. La estructura molecular es:

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aptoderada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGAM/ANMAT



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 pentilinetetrazol 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 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

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunik
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-38296488-APN-DEAR#ANMAT

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

1 x 100 mg
3 veces por día

Día 2

2 x 100 mg
3 veces por día

Día 3

1 x 300 mg
3 veces por día

Esquema 2

Día 1

1 x 300 mg
1 vez al día

Día 2

1 x 300 mg
2 veces al día

Día 3

1 x 300 mg
3 veces al día

1200 mg/día

Esquema 1

Día 1

2 x 100 mg
3 veces por día

Día 2

3 x 100 mg
3 veces por día

Día 3

1 x 400 mg
3 veces por día

Esquema 2

Día 1

1 x 400 mg
1 vez al día

Día 2

1 x 400 mg
2 veces al día

Día 3

1 x 400 mg
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

10 mg/kg/día
Repartido en 3 tomas

Día 2

20 mg/kg/día
Repartido en 3 tomas

Día 3

30 mg/kg/día
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 día).

La dosis efectiva media en pacientes de 3 a 4 años es 40 mg/kg/día suministrada en dosis divididas (3 veces al día).

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.

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Srmunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-28296488-APN-DGAMM/AMMAT

Para administrarlo en los niños y adolescentes menores de 18 años no existen aún suficientes experiencias.

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.

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 aparición 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.

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aporada Legal

IF-2018-28290488-APN-DGRM/ANMAT

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 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

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
ApoDERADA Legal

IF-2018-43296488-APN-DERIVAMMAT

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.

Efectos sobre la conducción y manejo de maquinaria pesada

Los pacientes que toman Neurontin no deberían conducir hasta que hayan adquirido experiencia suficiente para evaluar si Neurontin perjudica su capacidad de hacerlo. Estudios de rendimiento, realizados con un profármaco de gabapentin (gabapentin enacarbil, comprimidos de liberación prolongada) indican que gabapentin puede provocar un deterioro motor importante. Médicos prescriptores y pacientes deben ser conscientes de que la capacidad de los pacientes para evaluar su propia habilidad de conducción, así como su capacidad para evaluar el grado de somnolencia causada por Neurontin, puede ser imperfecta. La duración del deterioro de la capacidad de conducir después de comenzar la terapia con NEURONTIN es desconocida. Se desconoce si el deterioro se relaciona con la somnolencia u otros efectos de Neurontin (ver Advertencias y Precauciones).

Por otra parte, debido a que Neurontin causa somnolencia y mareos (ver Advertencias y Precauciones), los pacientes deben ser advertidos de no manejar maquinaria pesada hasta que hayan adquirido experiencia suficiente para evaluar si Neurontin perjudica su capacidad para realizar estas tareas.

Somnolencia / sedación y mareos

Durante ensayos controlados de epilepsia en pacientes mayores de 12 años de edad que recibieron dosis de Neurontin hasta 1800 mg al día, se informó somnolencia, mareos y ataxia a una tasa mayor en los pacientes que recibieron Neurontin comparado con los que recibieron placebo: 19% en el grupo que recibió droga, vs. 9% en el grupo placebo para somnolencia, 17% en el grupo que recibió droga vs. 7% en el grupo placebo para mareo, y el 13% en el grupo que recibió droga vs. 6% en el grupo placebo para ataxia. En estos ensayos somnolencia, ataxia y fatiga fueron las reacciones adversas más comunes, que provocaron la interrupción de NEURONTIN en pacientes mayores de 12 años de edad, con un 1,2%, 0,8% y 0,6% en interrupción para estos eventos, respectivamente. Durante los ensayos controlados en pacientes con neuralgia post-herpética, la somnolencia y el mareo fueron reportados a una velocidad mayor en comparación con el placebo en pacientes que recibieron Neurontin, en dosis de hasta 3600 mg por día, es decir, el 21% de los pacientes tratados con Neurontin frente al 5% en los pacientes tratados con placebo para la somnolencia y el 28% de los pacientes tratados con Neurontin frente al 8% en los pacientes tratados con placebo para el mareo. Mareos y somnolencia fueron algunas de las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción de Neurontin.

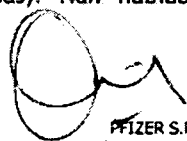
Uso concomitante con opioides

Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides pueden experimentar aumento en las concentraciones de gabapentin. Los pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de depresión del sistema nervioso central (SNC), tales como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, debiendo reducirse la dosis de gabapentin o del opioide adecuadamente (Ver interacciones farmacológicas).

Lesiones accidentales

El tratamiento con gabapentin ha sido asociado con mareos y somnolencia, lo que podría aumentar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas). Han habido informes post

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-28296488-APN-DER#ANMAT

comercialización de confusión, pérdida de la conciencia y deterioro mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de tener precaución hasta que estén familiarizados con los posibles efectos de la medicación.

Reacciones adversas neuropsiquiátricas (pacientes pediátricos de 3-12 años de edad)

El uso de gabapentin en pacientes pediátricos con epilepsia de 3-12 años de edad se asocia con la aparición de reacciones adversas relacionadas al sistema nervioso central. Las más importantes se pueden clasificar en las siguientes categorías: 1) labilidad emocional (problemas principalmente de comportamiento), 2) hostilidad, incluidos los comportamientos agresivos, 3) trastornos del pensamiento, incluyendo problemas de concentración y cambio en el rendimiento escolar, y 4) hiperquinesia (principalmente inquietud e hiperactividad). Entre los pacientes tratados con gabapentin, la mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada.

En los ensayos clínicos controlados de epilepsia en pacientes pediátricos de 3-12 años de edad, la incidencia de estas reacciones adversas fue: labilidad emocional 6% (pacientes tratados con gabapentin) vs. 1,3% (pacientes tratados con placebo); hostilidad 5,2% vs. 1,3%; hiperquinesia 4,7% vs. 2,9%; y trastornos del pensamiento 1,7% vs. 0%. Una de las reacciones de hostilidad reportada se consideró grave. La interrupción del tratamiento con gabapentin se produjo en el 1,3% de los pacientes que informaron labilidad emocional e hiperquinesia y en 0,9% de los pacientes que informaron hostilidad y trastornos del pensamiento. Un paciente tratado con placebo (0,4%) se retiró debido a labilidad emocional.

Información para el paciente:

Los pacientes deben ser instruidos para tomar Neurontin/gabapentin solamente como se prescribe.

Pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides 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, sedación y depresión respiratoria, y las dosis de Neurontin o del opioide deben ser reducidas apropiadamente (ver INTERACCIONES).

El tratamiento con Neurontin/gabapentin ha sido asociado con mareos y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de heridas accidentales (caída). También hubo informes posteriores a la comercialización de confusión, pérdida del conocimiento y deterioro mental. Por lo tanto se debe aconsejar a los pacientes que tengan precaución hasta conocer los efectos potenciales de la medicación.

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 aparición 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 prescrita o no prescrita, 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.

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apostada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGAM/ANMAT

- 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.

INTERACCIONES

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

Los datos de interacción de drogas descritos 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 farmacocinéticos 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.
- **Opioides:** la coadministración de Neurontin (125 a 500 mg; N=48) disminuye los valores de C_{max} y AUC de hidrocodona (10 mg; N=50) de manera dosis dependiente en relación con la administración de hidrocodona sola; los valores C_{max} 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. 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. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de morfina no

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-38290481-APN-DGRM/ANMAT

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 C_{max} de noretindrona fue 13% más alta cuando fue coadministrada con Neurontin/gabapentin. Esta interacción no reviste importancia clínica.

- **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.

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad:

Carcinogénesis

Gabapentin se administró por vía oral a ratones y ratas en estudios de carcinogenicidad de 2 años. No se observó evidencia de carcinogenicidad relacionada con gabapentin en ratones tratados con dosis de hasta 2000 mg/kg/día. A 2000 mg/kg, la exposición plasmática de gabapentin (ABC) en ratones fue aproximadamente 2 veces mayor la dosis humana máxima recomendada diaria de 3600 mg/día. En ratas, se encontraron aumentos en la incidencia de adenomas y carcinomas de células acinares pancreáticas en ratas macho que recibieron la dosis más alta (2000 mg/kg), pero no en dosis de 250 o 1000 mg/kg/día. A 1000 mg/kg, la exposición plasmática a gabapentin (ABC) en ratas fue aproximadamente 5 veces mayor la dosis humana máxima recomendada diaria.

Los estudios diseñados para investigar el mecanismo de la carcinogénesis pancreática inducida por gabapentin en ratas indican que gabapentin estimula la síntesis de ADN en células acinares pancreáticas de rata *in vitro* y, por lo tanto, pueden actuar como un promotor tumoral potenciando la actividad mitótica. No se sabe si gabapentin tiene la capacidad de aumentar la proliferación celular en otros tipos de células o en otras especies, incluidos los humanos.

Mutagénesis

Neurontin/gabapentin no tiene potencial genotóxico o mutagénico en ensayos *in vitro* (Ames, HGPRT; ensayo de mutación en células de pulmón de hámster chino) y ensayos *in*

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGRM#ANMAT

vivo (pruebas de aberraciones cromosómicas y micronúcleos en médula ósea de hámster chinos, micronúcleos en ratón, síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata).

Deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción en ratas con dosis hasta de 2000 mg/kg. A dosis de 2000 mg/kg, la exposición plasmática de gabapentin (ABC) en ratas equivale aproximadamente 8 veces la dosis humana diaria.

Embarazo:

Resumen de riesgo

No existen datos adecuados sobre los riesgos de desarrollo asociados con el uso de NEURONTIN/gabapentin en mujeres embarazadas. En estudios no clínicos en ratones, ratas y conejos, gabapentin fue tóxico para el desarrollo (aumento de las anomalías esqueléticas y viscerales fetales, y aumento de la mortalidad embrifetal) cuando se administró a animales gestantes en dosis similares o inferiores a las utilizadas clínicamente (ver Datos).

Datos

Datos de animales

Cuando los ratones hembra preñadas recibieron dosis orales de gabapentin (500, 1000 o 3000 mg/kg/día) durante el periodo de organogénesis, se observó toxicidad embrifetal (mayor incidencia de variaciones esqueléticas) en las dos dosis más altas. La dosis sin efecto para la toxicidad del desarrollo embrifetal en ratones (500 mg/kg/día) es menor que la dosis humana diaria máxima de 3600 mg/kg en una base de superficie corporal (mg/m²).

En estudios en los que las ratas recibieron dosis orales de gabapentin (500 a 2000 mg/kg/día) durante el embarazo, se observaron efectos adversos sobre el desarrollo de la descendencia (aumento de la incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis) en todas las dosis. La dosis más baja probada es similar a la dosis humana diaria máxima en una base de mg/m².

Cuando las conejas preñadas fueron tratadas con gabapentin durante el periodo de organogénesis, se observó un aumento en la mortalidad embrifetal en todas las dosis probadas (60, 300 o 1500 mg/kg). La dosis más baja probada es menor que la dosis humana diaria máxima en base a mg/m².

En un estudio publicado, se administró gabapentin (400 mg/kg/día) por inyección intraperitoneal a ratones neonatales durante la primera semana posnatal, un periodo de sinaptogénesis en roedores (que corresponde al último trimestre del embarazo en humanos). Gabapentin produjo una marcada disminución en la formación de sinapsis neuronales en cerebros de ratones intactos y la formación de sinapsis neuronal anómala en un modelo de reparación sináptica en ratones. Se ha demostrado que gabapentin *in vitro* interfiere con la actividad de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje, un receptor implicado en la sinaptogénesis neuronal. La importancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

Lactancia:

Resumen de Riesgo:

Gabapentin se secreta en la leche humana después de la administración oral. Se desconocen los efectos en el bebé amamantado y en la producción de leche. Los beneficios de la lactancia materna en el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Neurontin/gabapentin y cualquier posible efecto adverso de Neurontin/gabapentin o de la afección materna subyacente sobre el bebé amamantado.

Uso en Pediatría:

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-33296488-APN-DGR#MINMAT

La seguridad y eficacia en niños menores de 3 años no ha sido establecida.
La seguridad y eficacia de Neurontin/gabapentin para el tratamiento del dolor neuropático en menores de 18 años no ha sido determinada.

Uso en Geriatria:

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 anomalías 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.

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. Se ha informado sobre casos de abuso y dependencia en la base de datos postcomercialización. Como con cualquier medicamento activo del SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes en busca de un historial de abuso de medicamentos y obsérvelos en busca de signos posibles de abuso de gabapentin.

REACCIONES ADVERSAS**Dolor neuropático**

Los efectos adversos más comunes 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.

A continuación se enumeran los eventos adversos, 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.

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.

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
ApoDERada Legal

IF-2018-48296488-APN-DER#ANMAT

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 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; *raras:* 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; *raras:* 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; *raras:* colecistitis, coledocistitis, 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; *raras:* linfadenopatía, reacción tipo linfoma, disminución de protrombina.

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

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

Sistema nervioso: *frecuentes:* confusión, depresión; *poco frecuentes:* vértigo, nerviosismo, parestesia, insomnio, neuropatía, disminución de libido, ansiedad, despersonalización, disminución de reflejos, trastornos del habla, sueños anormales, disartria, labilidad emocional, nistagmo, estupor, parestesia perioral, euforia, hiperestesia, hipokinesia,;

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2018-48296688-APN-DEAM#ANMAT

raros: agitación, hipertonia, aumento de la libido, trastorno del movimiento, mioclonia, 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, trastorno 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, anomalía de la orina.

Epilepsia con crisis parciales (Terapia adyuvante)

Los eventos adversos 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.

Los eventos adversos 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%).

A continuación se enumeran los eventos adversos, 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.

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.

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGRM#ANMAT

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 linfático: 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.

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 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 eventos adversos, 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.

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)

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGAM/ANMAT

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.

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.

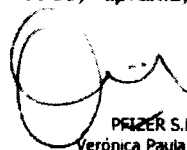
Sistema endócrino: *raros:* hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio, estrógenos bajos, insuficiencia ovárica, epididimitis, edema testicular, apariencia de Cushing.

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, parestias, distonías, hemiplejía, parálisis facial, estupor, disfunción cerebelosa, signo de Babinski positivo, sensibilidad posicional disminuida, hematoma subdural, apatía, alucinaciones, disminución o pérdida de la libido, 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 libido, temperamento sometido, apraxia, trastornos del

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

IF-2018-48290488-APN-DGRM/AMMAT

control motor fino, meningismo, mioclonías locales, hiperestésias, hipokinesia, manía, neurosis, histeria, reacción antisocial.

Sistema respiratorio: *frecuentes:* neumonía; *poco frecuentes:* epistaxis, disnea, apnea; *raras:* mucositis, neumonía por aspiración, hiperventilación, hipo, laringitis, obstrucción nasal, ronquidos, broncoespasmo, hipoventilación, edema pulmonar.

Sistema dermatológico: *poco frecuentes:* alopecia, eczema, piel seca, aumento de la transpiración, urticaria, hirsutismo, seborrea, quistes, herpes simple; *raras:* 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 climax; *raras:* 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 *raras:* prurito ocular, acomodación anormal, perforación del tímpano, sensibilidad a los ruidos, problemas de enfoque, epifora, 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; *raras:* prurito ocular, acomodación anormal, perforación del tímpano, sensibilidad a los ruidos, problema de enfoque, epifora, 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.

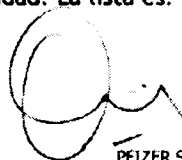
Función psicobiológica: sonambulismo.

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:

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aporada Legal

IF-2018-48296688-APN-DEMANMAT

Trastornos hepatobiliares: ictericia; hepatitis
Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluyendo reacciones sistémicas.
Heridas, intoxicación y complicaciones procedimentales: caída
Investigaciones: creatina quinasa elevada, tests de función hepática elevados
Trastornos del metabolismo y la nutrición: hiponatremia, hiperglucemia e hipoglucemia (más frecuentemente observadas en pacientes con diabetes)
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo: rabdomiólisis; mioclono
Trastornos del sistema nervioso: trastorno del movimiento; pérdida del conocimiento
Trastornos psiquiátricos: agitación
Trastornos del sistema reproductor y las mamas: agrandamiento de las mamas, disfunción sexual (incluyendo cambios en libido, trastornos de eyaculación y anorgasmia); ginecomastia
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: angioedema, edema generalizado, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, erupción a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos.

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, pérdida de conocimiento, 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

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

PRESENTACIONES

Neurontin 100 mg: envases que contienen 90 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.

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

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
ApoDERada Legal

IF-2018-48296688-APN-DGRM/AINDAT

ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
NEURONTIN, Cápsulas - Comprimidos Recubiertos

Página 18 de 18

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 43.788

Cápsulas:

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Comprimidos recubiertos:

País de Procedencia: Puerto Rico

Elaboración granel: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico.

Importado y acondicionado: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica

Fecha de última revisión:

LPD: 25 Octubre 2017

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

LLD_Arg_USPI_25Oct2017_v1



PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2018-48296488-APN-DGAM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-48290481-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: Prospectos EX-2018-36762138 Certificado N°43788.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.09.28 12:29:21 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.09.28 12:29:23 -03'00'