



Gabapentina

(Substância sujeita a controle especial segundo à Portaria SVS/MS 344, pertencente à lista C1)

Nome químico: l-(Aminometil) Ácido ciclohexano acético

Preparações Comerciais contendo gabapentina: Neurontin; Progresse

Formula Molecular: C₉H₁₇NO₂

Peso Molecular: 171

CAS N°: 60 1 42-96-3

Propriedades Físicas:

Solubilidade: em água, sua solubilidade ultrapassa 10% em pH 7.4

Faixa de Fusão: 165-167°C

AÇÃO:

A gabapentina está estruturalmente relacionada ao neurotransmissor GABA (ácido gama-aminobutírico), mas o seu mecanismo de ação difere de vários outros fármacos, que interagem com as sinapses GABA, incluindo o valproato, os barbitúricos, os benzodiazepínicos, os inibidores da GABA transaminase, os inibidores de recaptção do GABA, os agonistas do GABA e os pró- fármacos do GABA. Estudos in vitro com gabapentina marcada com radioisótopos caracterizaram um novo sítio de ligação peptídica no tecido cerebral do rato (neocórtex e hipocampo), que pode estar relacionado com a atividade anticonvulsivante da gabapentina e dos seus derivados estruturais. Entretanto, a identificação e a função deste sítio de ligação da gabapentina ainda devem ser melhor elucidadas.

A gabapentina, em concentrações clínicas relevantes, não se liga a receptores cerebrais de outros neurotransmissores ou de outros fármacos comuns, incluindo receptores de GABAA, GABAB, benzodiazepínicos, glutamato, glicina ou N-metil-d-aspartato.

A gabapentina não interage com os canais de sódio in vitro e portanto, difere da fenitoína e da carbamazepina. A gabapentina reduz parcialmente as respostas ao agonista do glutamato, o N-metil-d-aspartato (NMDA). A gabapentina reduz levemente a liberação de neurotransmissores monoaminérgicos in vitro. A administração da gabapentina em ratos aumenta o "turnover" do GABA em várias regiões do cérebro, de modo semelhante ao valproato de sódio, embora em diferentes regiões cerebrais. A relevância destas várias ações da gabapentina nos efeitos anticonvulsivantes ainda não foi estabelecida. Em animais, a gabapentina penetra rapidamente no cérebro e previne crises epilépticas por eletrochoque máximo, por convulsivantes químicos incluindo inibidores da síntese do GABA, e em modelos genéticos de convulsões.

Carlton descobriu um sítio periférico de ação da gabapentina em Maio de 1998. O mecanismo de ação ainda é incerto; entretanto sabe-se que a gabapentina pe uma antagonista do glutamato devido à sua ação anticonvulsivante. Davidson, em Março de 1997, reportou receptores do glutamato em axon cutâneos. Ele concluiu que uma rota de administração tópica ou percutânea poderia evitar os efeitos colaterais da administração sistêmica

PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS:

A biodisponibilidade da gabapentina é inversamente proporcional à dose. Isto é, quando a dose é aumentada, a biodisponibilidade diminui. Os picos de concentração plasmática de gabapentina são observados de 2 a 3 horas após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta de gabapentina cápsula é de aproximadamente 60%. A alimentação, incluindo dietas ricas em gorduras, não tem efeito sobre a farmacocinética da gabapentina.

A eliminação da gabapentina plasmática é melhor descrita pela farmacocinética linear. A meia-vida de eliminação da gabapentina independe da dose e dura, em média, 5 a 7 horas.

A gabapentina não se liga às proteínas plasmáticas e possui um volume de distribuição equivalente a 57,7 litros. Em pacientes com epilepsia, as concentrações de gabapentina no liquor são correspondentes a aproximadamente 20% da concentração plasmática no estado de equilíbrio. A gabapentina é eliminada exclusivamente por excreção renal. Não há evidência de metabolismo em seres humanos. A gabapentina não induz enzimas oxidases hepáticas de função mista, responsáveis pelo metabolismo dos fármacos.

Em pacientes idosos e em pacientes com insuficiência renal, o clearance plasmático da gabapentina está diminuído. A constante do fluxo de eliminação, o clearance plasmático e o clearance renal da gabapentina são diretamente proporcionais ao clearance da creatinina.

A gabapentina é removida do plasma por hemodiálise. Recomenda-se um ajuste da dose em pacientes com insuficiência renal ou em hemodiálise

INDICAÇÕES:

Epilepsia

Gabapentina é indicada como monoterapia no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária, em adultos e em crianças acima de 12 anos de idade. A segurança e eficácia da monoterapia em crianças menores de 12 anos de idade não foi estabelecida (vide "Posologia – Pacientes Adultos e Pediátricos Acima de 12 Anos de Idade").

Neurontin® também é indicado como terapêutica adjuvante no tratamento de crises parciais com ou sem generalização secundária em adultos e em crianças acima de 12 anos de idade.

Dor Neuropática

A gabapentina é indicada para o tratamento da dor neuropática em adultos acima de 18 anos. A segurança e eficácia em pacientes abaixo de 18 anos não foi estabelecida.

Como alternativa no tratamento de dores crônicas e neuropáticas periféricas, tais como a neuropatia pós-herpética e neuropatias diabéticas, recomenda-se a gabapentina veiculada em gel transdérmico do tipo organogel (PLO). Com isso, há uma diminuição dos efeitos colaterais da administração oral como a sonolência. Há também uma diminuição da dose aplicada, uma vez que a dose usada transdermicamente é menor.

POSOLOGIA:

Epilepsia : Adultos e Pacientes Pediátricos com Acima de 12 anos de idade

Em estudos clínicos, a faixa de dose eficaz foi de 900 a 3600 mg/dia. O tratamento pode ser iniciado com a administração de 300 mg, 3 vezes ao dia no 1º dia, ou começando com 300mg



no 1º dia e aumentando o número de tomadas por dia até alcançar três tomadas, no terceiro dia.

Após isso, a dose pode ser aumentada (em três doses igualmente divididas) até um máximo de 3600 mg diários. Doses de até 4800 mg/dia foram bem toleradas em estudos clínicos abertos, a longo prazo. O intervalo máximo entre as doses, no esquema de três tomadas diárias, não deve ultrapassar 12 horas.

Dor Neuropática em Adultos- ADMINISTRAÇÃO ORAL

A dose inicial é de 900 mg/dia administrada diariamente em 3 doses divididas, e aumentada se necessário com base na resposta clínica até uma dose máxima de 3600 mg/dia. O tratamento deve ser iniciado titulando-se a dose conforme descrito na posologia referente ao tratamento para epilepsia.

Deve-se fazer um ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal, em pacientes idosos, e em pacientes sob hemodiálise.

Dor Neuropática em Adultos- ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA

Recomenda-se iniciar o tratamento com o gel a 6% de gabapentina. O protocolo recomendado envolve a administração de 1mL do gel no local dolorido e 1mL no dermatoma (figura em anexo) correspondente na coluna dorsal do paciente, três vezes ao dia, regularmente, e mais aplicações independentes a cada 1-2 horas, se necessário em casos de dor acentuada.

A gabapentina é usada inúmeras vezes associada no gel transdérmico a outros fármacos para o controle da dor, tais como loperamida, amitriptilina, clonidina, baclofeno, carbamazepina e outros.

CONTRA-INDICAÇÕES:

A Gabapentina é contra-indicada a pacientes com hipersensibilidade à gabapentina ou a outros componentes da formulação.

Gravidez e lactação: Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Devido aos estudos de reprodução em animais nem sempre serem um indicativo da resposta em humanos, Neurontin® deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o potencial benefício para a paciente justificar o potencial risco para o feto. A gabapentina é excretada no leite materno. Devido ao efeito no lactente ser desconhecido, deve-se ter cuidado ao administrar a gabapentina em lactantes. A gabapentina deve ser utilizada em lactantes apenas se os benefícios superarem os riscos

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não foram observadas interações entre a gabapentina e o fenobarbital, a fenitoína, o ácido valpróico ou a carbamazepina. Os perfis farmacocinéticos da gabapentina, no estado de equilíbrio, são similares para indivíduos saudáveis e para pacientes epiléticos recebendo medicamentos antiepiléticos.

A co-administração da gabapentina com contraceptivos orais, contendo noretindrona e/ou



etinilestradiol, não influencia a farmacocinética de quaisquer dos componentes no estado de equilíbrio.

A co-administração com antiácidos contendo alumínio e magnésio reduz a biodisponibilidade da gabapentina em cerca de 20%. Recomenda-se que a gabapentina, oralmente, seja administrada duas horas após a administração de antiácidos.

A excreção renal da gabapentina não é alterada pela probenecida.

Uma leve redução na excreção renal de gabapentina que é observada quando este fármaco é co-administrado com cimetidina; parece não ter importância clínica.

REAÇÕES ADVERSAS:

A segurança da gabapentina foi avaliada em mais de 2000 indivíduos (sadios e em pacientes participantes em estudos de terapêutica de associação). A droga foi bem tolerada. Deste total, 543 pacientes participaram de estudos clínicos controlados. Como a gabapentina foi quase sempre administrado em associação com outros fármacos antiepiléticos, não foi possível determinar qual(is) fármaco(s) foi(ram) responsável(is) pelos eventos adversos. A gabapentina também foi avaliada como monoterapia em mais de 600 pacientes. Os eventos adversos observados foram geralmente de intensidade leve a moderada.

PREPARAÇÕES PARA A FARMÁCIA MAGISTRAL:

Cápsulas com gabapentina

Gabapentina.....	300-600mg
Talco farmacêutico.....	20%
Amido de milho.....	30%
Lactose.....	qsp 1 cápsula

Associações usuais: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico.

Gel transdérmico com gabapentina a 6%

Gabapentina.....	6%
Propilenoglicol, USP.....	5-10mL
Solução de palmitato de isopropila/lecitina*.....	22mL
Gel de polaxamer 407 a 20%*.....	qsp 100mL

*Veja a formulação especial e farmacotécnica aplicada da solução de palmitato de isopropila/lecitina e do gel de polaxamer 407 20% em anexo.

Associações usuais: clonidina, carbamazepina, amitriptilina, baclofeno, loperamida, lidocaína e outros.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1) GOODMAN & GILMAN. Pharmacologic basis of therapeutics.
- 2) Merck Index. 13th edition. USA.
- 3) www.bulario-online.com.br. Acessado em 17/06/03
- 4) International Journal Pharmaceutical Compounding. USA Jan-Feb 2002 v. 6, n.1, pag 4.
- 5) International Journal Pharmaceutical Compounding. USA Jan-Feb 2000 v. 4, n.1, pag 6
- 6) Carlton SM, Zhou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. Pain 1998;76:210-217.

