

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG
Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gabapentina Tevagen 300 mg: cada cápsula dura contiene 300 mg de gabapentina.
Gabapentina Tevagen 400 mg: cada cápsula dura contiene 400 mg de gabapentina.

Excipientes con efecto conocido:

Gabapentina Tevagen 300 mg contiene 0,54 mg de amarillo anaranjado S.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas. Cápsulas de gelatina dura, con cuerpo y tapa naranja, conteniendo un polvo blanco a blanquecino con pequeños aglomerados.

La tapa y cuerpo de la cápsula están marcados con los números '93' y '39'.

Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas. Cápsulas de gelatina dura, con cuerpo y tapa marrón, conteniendo un polvo blanco a blanquecino con pequeños aglomerados.

La tapa y cuerpo de la cápsula están marcados con los números '93' y '40'.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Gabapentina es un antiepiléptico indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Puede utilizarse en niños a partir de 3 años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria, excluyendo los cuadros simples.

En niños menores de 12 años, gabapentina debe administrarse combinado con otros antiepilépticos hasta que no se disponga de información adecuada a partir de ensayos clínicos controlados.

Dolor Neuropático

Gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En la Tabla 1, se adjunta un esquema de titulación para el inicio de la terapia en todas las indicaciones, que se recomienda para adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Las pautas de dosificación para niños menores de 12 años se encuentran recogidas bajo un epígrafe diferenciado más adelante en esta sección.

Tabla 1		
DIAGRAMA DE DOSIS-TITULACIÓN INICIAL		
Día 1	Día 2	Día 3
300 mg una vez al día	300 mg una vez al día	300 mg una vez al día

Interrupción del tratamiento con gabapentina

De acuerdo con la práctica clínica actual, si el tratamiento con gabapentina tiene que ser interrumpido, se recomienda que se haga gradualmente durante al menos 1 semana independientemente de la indicación.

Epilepsia

La epilepsia normalmente requiere una terapia a largo plazo. El médico determinará la dosis en función de la tolerancia y eficacia individual.

Adultos y adolescentes

En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3.600 mg/día. El tratamiento debe iniciarse titulando la dosis tal y como se describe en la Tabla 1 o mediante la administración de 300 mg tres veces al día (TVD) en el Día 1. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas. Dosis por encima de los 4.800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. La dosis diaria total se debe dividir en 3 dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis para prevenir las convulsiones.

Niños a partir de los 6 años

La dosis inicial debe ser de 10 a 15 mg/kg/día y la dosis efectiva se alcanza mediante el incremento de la titulación a lo largo de un período aproximado de 3 días. La dosis efectiva de gabapentina en niños a partir de los 6 años es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis por encima de 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia con la misma. Además, gabapentina puede ser usada en combinación con otros antiepilépticos sin que se produzcan alteraciones de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o de las concentraciones séricas de otros antiepilépticos.

Dolor neuropático

Adultos

La terapia se puede iniciar mediante titulación de la dosis tal y como muestra la Tabla 1. De forma alternativa, la dosis inicial es de 900 mg/día repartida en tres tomas iguales al día. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo, en la neuropatía diabética y en la neuralgia post-herpética, en ensayos clínicos de más de 5 meses de duración. En caso de que el paciente necesite tratamiento del dolor neuropático periférico durante más de 5 meses, el médico debe evaluar la situación clínica del paciente y determinar la necesidad de una terapia adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones

En pacientes con un estado general de salud débil, por ejemplo, con bajo peso corporal, tras un trasplante de órgano, etc., la dosis se ha de titular más lentamente, incluso mediante el empleo de dosis menores o de mayores intervalos entre los incrementos de dosis.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal con la edad (ver Tabla 2). La somnolencia, el edema periférico y la astenia pueden ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal deteriorada tal y como se describe en la Tabla 2 y/o en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis. Las cápsulas de 100 mg de gabapentina se pueden utilizar para seguir las recomendaciones de dosis indicadas en pacientes con insuficiencia renal.

TABLA 2. Dosificación de mantenimiento de gabapentina en adultos con deterioro de la función renal

Función renal Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Rango ^a de la dosis diaria total (mg/día)
≥ 80	900 - 3600 mg
50 - 79	600 - 1800 mg
30 - 49	300 - 900 mg
15 - 29	150 ^b - 600 mg
< 15 ^c	150 ^b - 300 mg

^a La dosis diaria total debe administrarse dividida en tres veces al día.

^b Deben administrarse 300 mg en días alternos.

^c En pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, se ha de reducir la dosis diaria en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben recibir la mitad de la dosis diaria que reciben los pacientes con un aclaramiento de 15 ml/min).

Uso en pacientes sometidos a hemodiálisis

Para los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis. En los días en que no se dializa, no debe tratarse con gabapentina.

Para los pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe basarse en las recomendaciones de dosis dadas en la Tabla 2. Adicionalmente a la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.

Forma de administración

Vía oral.

Gabapentina se puede administrar con o sin alimentos, y la cápsula debe tragarse entera con una ingesta suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS)

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves y potencialmente mortales, como la erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (EDESS) en pacientes que toman antiepilépticos como gabapentina (ver sección Efectos Adversos).

Es importante señalar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso cuando la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento con gabapentina si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y los síntomas.

Anafilaxia

Gabapentina puede producir anafilaxia. Los signos y síntomas en los casos notificados incluyen dificultad para respirar, hinchazón de labios, garganta y lengua e hipotensión que requieren tratamiento urgente. Se debe indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con gabapentina y busquen atención médica inmediata, en caso de experimentar signos o síntomas de anafilaxia

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para gabapentina.

Por tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Pancreatitis aguda

Si un paciente tratado con gabapentina desarrolla pancreatitis aguda, debe considerarse la interrupción de gabapentina (ver sección 4.8).

Crisis convulsivas

Aunque no existe evidencia de posibles crisis de rebote con gabapentina, una retirada brusca de los fármacos anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar un status epiléptico. Cuando sea precisa una reducción de la dosis, retirada del tratamiento, o sustitución de la medicación anticonvulsivante, debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana.

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes tratados con gabapentina pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis o la aparición de nuevos tipos de crisis.

Al igual que ocurre con otros antiepilépticos, los intentos de retirar los medicamentos antiepilépticos concomitantes a pacientes refractarios en tratamiento con más de un antiepiléptico para conseguir la monoterapia con gabapentina tiene un índice de éxito bajo.

Gabapentina, en general, no se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias y puede agravar este tipo de crisis en algunos pacientes. Por lo tanto, gabapentina debe usarse con precaución en pacientes con crisis mixtas incluyendo ausencias.

El tratamiento con gabapentina se ha asociado a mareo y somnolencia, que podrían aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas). También se han comunicado casos de confusión, pérdida de conciencia y daño mental progresivo tras la comercialización. Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes que actúen con prudencia hasta estar familiarizados con los posibles efectos del medicamento.

Uso concomitante con opioides

Los pacientes que requieran un tratamiento concomitante con opioides deberán ser cuidadosamente observados para ver si presentan signos de depresión del sistema nervioso central, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria. Los pacientes que tomen un tratamiento concomitante de gabapentina y morfina pueden sufrir un aumento de las concentraciones de gabapentina. Deberá reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o de opioide (ver sección 4.5).

Depresión respiratoria

La gabapentina se ha asociado a la depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, incidencia renal o uso concomitante de depresores del SNC y las personas de edad avanzada podrían correr un mayor riesgo de sufrir esta reacción adversa grave. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes de 65 años de edad en adelante. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, apareció somnolencia, edema periférico y astenia en un porcentaje algo más alto en pacientes a partir de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes. Aparte de estos hallazgos, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican que haya un perfil de reacciones adversas diferente del observado en los pacientes más jóvenes.

Población pediátrica

Los efectos de la terapia con gabapentina a largo plazo (más de 36 semanas) sobre el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo en población pediátrica no se han estudiado adecuadamente. Por lo tanto los beneficios de la terapia prolongada deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de la misma.

Pruebas de laboratorio

Se pueden obtener lecturas de falsos positivos en la determinación semi-cuantitativa de las proteínas totales en orina con los análisis de tiras reactivas. Por lo tanto se recomienda verificar el resultado positivo de estas tiras mediante métodos basados en un principio analítico diferente, tales como el método Biuret, turbidimétrico, o los métodos de fijación de colorantes o bien utilizar estos métodos alternativos desde un inicio.

Gabapentina Tevagen 300 mg contiene amarillo anaranjado S como excipiente. Puede producir reacciones alérgicas. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Morfina

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), se administró una cápsula de morfina de 60 mg de liberación controlada 2 horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de gabapentina, observándose un aumento de un 44% en la media del AUC de gabapentina comparado con la de gabapentina administrada sin morfina. Por tanto, los pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, debiendo reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o morfina.

La farmacocinética de gabapentina en estado estacionario es similar en sujetos sanos a la observada en pacientes con epilepsia que reciben medicamentos antiepilépticos.

No se ha observado interacción entre gabapentina y fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, o fenobarbital. La farmacocinética de gabapentina en estado de equilibrio es similar en sujetos sanos a la observada en pacientes con epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos.

La coadministración de gabapentina con anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado de equilibrio de ambos componentes.

La coadministración de gabapentina con antiácidos, que contengan aluminio o magnesio, reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina dos horas después de la administración de antiácidos.

La excreción renal de gabapentina no se altera con la administración de probenecid.

Por otro lado se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, la cual no es de relevancia clínica.

Se recomienda para determinar las proteínas en orina el método más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico. Esto se debe a falsos positivos observados con el test de tiras reactivas de Ames N-Multistick SG® cuando se añadió gabapentina a otros anticonvulsivantes.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo asociado a la epilepsia y a los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de padecer defectos en el nacimiento se ve aumentado en 2-3 veces en los niños de madres tratadas con un medicamento antiepiléptico. Los que más frecuentemente aparecen son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y anomalías del tubo neural. Una terapia múltiple con medicamentos antiepilépticos puede asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, por tanto es importante que se trate con monoterapia siempre que sea posible. Se ha de dar consejo específico a las mujeres que estén probablemente embarazadas o en edad de fértil, y revisar la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No se debe interrumpir repentinamente el tratamiento antiepiléptico ya que esto puede llevar a una crisis importante que puede tener graves consecuencias tanto para la madre como para el hijo. Raramente se ha observado retraso en el desarrollo en niños de madres con epilepsia. No es posible diferenciar si el retraso en el desarrollo puede estar causado por factores genéticos, sociales, por la epilepsia materna o el tratamiento antiepiléptico.

Riesgo asociado a gabapentina

No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Los estudios de reproducción en ratón, rata y conejo con dosis, respectivamente, de hasta 50, 30 y 25 veces la dosis humana no revelaron aumentos en la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles. No obstante, no existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas.

Al no ser siempre los estudios de reproducción en animales predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco solo se utilizará durante el embarazo en los casos que el potencial beneficio para la paciente justifique el riesgo potencial para el feto.

No se puede concluir si gabapentina está asociada con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo, debido a la epilepsia en sí misma y a la presencia de medicamentos antiepilépticos concomitantes en los embarazos que se notificaron.

Lactancia

Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, durante la lactancia se deberá administrar con precaución. Gabapentina solo se utilizará durante la lactancia, si los beneficios para la madre superan claramente los potenciales riesgos para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gabapentina puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Como todos los anticonvulsivantes, gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas por otra parte leves o moderadas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria.

Esto ocurre especialmente al comienzo del tratamiento y después de aumentar la dosis.

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los efectos adversos se ordenan de la forma siguiente: muy frecuentes (>1/10), frecuentes ($\geq 1/100$ a <1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a <1/100), raras ($\geq 1/10.000$ a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Infecciones e infestaciones	Infección viral	Neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media, bronquitis, faringitis, rinitis				
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucopenia		Trombocitopenia		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria)		Anafilaxia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Anorexia, aumento del apetito	Hiperglucemia (observada con mayor frecuencia en pacientes con diabetes)	Hipoglucemia (observada con mayor frecuencia en pacientes con diabetes)		Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos		Hostilidad, confusión e	Agitación	Alucinaciones		

		inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal				
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia, mareos, ataxia	Convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, dolor de cabeza, sensaciones como parestesias, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, descenso o ausencia de reflejos	Daño mental progresivo	Trastornos del movimiento (por ejemplo, coreoatetosis, discinesia, distonía), pérdida de conciencia		
Trastornos oculares		Alteraciones visuales tales como ambliopía, diplopía				
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo		Tinnitus		
Trastornos cardíacos				Palpitaciones		
Trastornos vasculares		Hipertensión, vasodilatación				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos, sequedad de garganta.		Depresión respiratoria		
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia	Disfagia	Pancreatitis		
Trastornos hepatobiliares				Hepatitis, ictericia		

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Púrpura, descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné		Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia		Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos				rabdomiolisis, mioclono
Trastornos renales y urinarios		Incontinencia		Insuficiencia renal aguda		
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Impotencia				
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, fiebre	Edema facial, Edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal	Edema generalizado, caídas	Reacciones por síndrome de retirada (principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), dolor de pecho, muertes inesperadas (no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina)		
Exploraciones complementarias		Disminución del recuento leucocitario, aumento de peso		Fluctuaciones de la glucemia en sangre (en pacientes con diabetes, aumento en los valores de los análisis de la función hepática)		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones		Lesiones accidentales, fractura, abrasión				

de procedimientos terapéuticos						
--------------------------------	--	--	--	--	--	--

En pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal en fase terminal, se ha notificado miopatía con elevados niveles de creatinina quinasa.

Población pediátrica

Se han notificado en estudios clínicos en niños infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis. Además, en los estudios clínicos en niños, frecuentemente se notificaron conducta agresiva e hipercinesias.

Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en los que fue bien tolerado. De éstos, 543 pacientes participaron en ensayos clínicos controlados.

Debido a que gabapentina se administró frecuentemente en combinación con otros fármacos antiepilépticos, no fue posible determinar que fármaco(s), en su caso, se asoció con acontecimientos adversos.

Incidencia en los ensayos clínicos controlados

La tabla siguiente relaciona los signos y síntomas que se observaron durante el tratamiento y que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes con crisis parciales en el transcurso de los ensayos controlados realizados que comparaban gabapentina con placebo. En estos estudios, se añadió gabapentina o placebo a la terapia antiepiléptica seguida por los pacientes. Los acontecimientos adversos fueron considerados generalmente como de leves a moderados.

TABLA 3. Resumen de los signos y síntomas observados en un porcentaje $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con gabapentina como terapia combinada en los estudios controlados con placebo [número (%) de pacientes]

Acontecimiento adverso ^a (AA)	Gabapentina ^b N = 543	Placebo ^b N = 378
Somnolencia	105 (19,3)	33 (8,7)
Vértigos	93 (17,1)	26 (6,9)
Ataxia	68 (12,5)	21 (5,6)
Fatiga	60 (11,0)	19 (5,0)
Nistagmus	45 (8,3)	15 (4,0)
Dolor de cabeza	44 (8,1)	34 (9,0)
Temblor	37 (6,8)	12 (3,2)
Nauseas y/o vómitos	33 (6,1)	27 (7,1)
Diplopía	32 (5,9)	7 (1,9)
Ambliopía ^c	23 (4,2)	4 (1,1)
Rinitis	22 (4,1)	14 (3,7)
Aumento de peso	16 (2,9)	6 (1,6)
Faringitis	15 (2,8)	6 (1,6)
Disartria	13 (2,4)	2 (0,5)
Nerviosismo	13 (2,4)	7 (1,9)
Dispepsia	12 (2,2)	2 (0,5)
Amnesia	12 (2,2)	0 (0,0)
Mialgia	11 (2,0)	7 (1,9)
Tos	10 (1,8)	5 (1,3)
Dolor abdominal	10 (1,8)	9 (2,4)
Dolor de espalda	10 (1,8)	2 (0,5)
Depresión	10 (1,8)	7 (1,8)
Pensamientos anormales	9 (1,7)	5 (1,3)
Sequedad de boca o garganta	9 (1,7)	2 (0,5)

Edema periférico	9 (1,7)	2 (0,5)
Confusión	9 (1,7)	7 (1,9)
Estreñimiento	8 (1,5)	3 (0,8)
Impotencia	8 (1,5)	4 (1,1)
Anormalidades dentales	8 (1,5)	1 (0,3)
Eritema	8 (1,5)	6 (1,6)
Diarrea	7 (1,3)	8 (2,1)
Infección vírica	7 (1,3)	8 (2,1)
Fiebre	7 (1,3)	5 (1,3)
Punzadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Abrasión	7 (1,3)	0 (0,0)
Prurito	7 (1,3)	2 (0,5)
Aumento del apetito	6 (1,1)	3 (0,8)
Disminución del rto. leucocitario	6 (1,1)	2 (0,5)
Insomnio	6 (1,1)	7 (1,9)
Acné	6 (1,1)	5 (1,3)
Fractura	6 (1,1)	3 (0,8)
Vasodilatación	6 (1,1)	1 (0,3)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coordinación anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labilidad emocional	6 (1,1)	5 (1,3)

^a Término preferencial de COSTART

^b Más terapia farmacológica antiepiléptica de base

^c Visión borrosa

Los acontecimientos adversos más comúnmente observados con el uso de gabapentina en combinación con otros antiepilépticos en niños de 3-12 años, y que no presentaron igual frecuencia en los pacientes tratados con placebo, fueron infección vírica, fiebre, náuseas y/o vómitos y somnolencia.

TABLA 4 Incidencia de acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento en niños de 3 a 12 años en estudios controlados en combinación con otros antiepilépticos (acontecimientos en al menos un 2% de los pacientes tratados con gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo)

Sistema corporal/ Evento adverso	Gabapentina ^a N = 119 %	Placebo ^a N = 128 %
<u>Organismo en general</u>		
Infección vírica	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	0,8
Fatiga	3,4	1,6
<u>Digestivo</u>		
Náuseas y/o Vómitos	8,4	7,0
<u>Sistema nervioso</u>		
Somnolencia	8,4	4,7
Hostilidad	7,6	2,3
Labilidad emocional	4,2	1,6
Vértigo	2,5	1,6
Hiperquinesia	2,5	0,8
<u>Sistema respiratorio</u>		
Bronquitis	3,4	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

^a Más el tratamiento farmacológico de base con antiepilépticos

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo incluyeron: faringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos

A continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior.

Organismo en general: astenia, malestar, edema facial

Sistema cardiovascular: hipertensión

Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis

Sistemas hematológico y linfático: púrpura descritos más frecuentemente como cardenales, resultantes de traumatismos físicos.

Sistema musculoesquelético: artralgia

Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, aumento, disminución o ausencia de reflejos, parestesias, ansiedad y hostilidad

Aparato respiratorio: neumonía

Sistema urogenital: infección del tracto urinario

Sentidos especiales: visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual.

Cincuenta y nueve pacientes mayores de 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos comunicados por estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en individuos más jóvenes. La dosis debe ajustarse en pacientes con la función renal alterada (ver sección 4.2.).

Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y que no fueron comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados en adultos como terapia combinada son:

Sistema digestivo: moniliasis oral

Sistema nervioso: desaparición del aura

Sistema respiratorio: pseudo-difteria.

Acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en monoterapia:

El perfil de acontecimientos adversos en los estudios controlados en monoterapia, fue similar al de los estudios en que se utilizó en combinación.

Datos de farmacovigilancia

Se han comunicado muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido ninguna relación causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente y como parte de la experiencia tras la comercialización de gabapentina se han comunicado en muy raras ocasiones casos de pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabéticos y elevación de las pruebas de función hepática.

Abandono del tratamiento por acontecimientos adversos

Aproximadamente un 7% de los 2074 adultos y adolescentes y un 8% de los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espasticidad, o migraña que recibieron gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización abandonaron estos ensayos debido a un acontecimiento adverso.

Los acontecimientos que más frecuentemente se asociaron con el abandono del estudio en adultos fueron somnolencia (1,2%), ataxia (0,8%), fatiga (0,6%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y en niños somnolencia (1,4%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Casi todos los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad de las sobredosis.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodiálisis. No se ha identificado una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyen ataxia, dificultad al respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12

Mecanismo de acción

La gabapentina accede fácilmente al cerebro y evita las convulsiones en varios modelos animales de la epilepsia. La gabapentina no posee afinidad por ninguno de los receptores GABAA o GABAB, ni altera el metabolismo de GABA. No se une a los receptores de otros neurotransmisores del cerebro y no interactúa con los canales de sodio. La gabapentina se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) de los canales de calcio dependientes de voltaje y se supone que la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ puede estar relacionada con los efectos anticonvulsivantes de la gabapentina en animales. Un amplio cribado no sugiere otras dianas del fármaco diferentes a $\alpha 2\delta$.

La evidencia de varios modelos preclínicos informa que la actividad farmacológica de la gabapentina puede estar mediada por la unión a $\alpha 2\delta$ a través de una reducción en la liberación de neurotransmisores excitatorios en regiones del sistema nervioso central. Dicha actividad puede ser la base de la actividad anticonvulsiva de la gabapentina. La relevancia de estas acciones de la gabapentina sobre los efectos anticonvulsivantes en humanos aún no se ha establecido.

La gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos del dolor en animales. La unión específica de la gabapentina a la subunidad $\alpha 2\delta$ se piensa que da como resultado distintas acciones que pueden ser responsables de la actividad analgésica en modelos animales. Las actividades analgésicas de la gabapentina pueden darse en la médula espinal, así como en los centros superiores del cerebro a través de interacciones con las vías inhibitorias descendentes del dolor. Se desconoce la relevancia de estas propiedades preclínicas en relación con la acción clínica en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Un estudio clínico de terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales llevado a cabo en sujetos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, demostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en la tasa de respondedores (porcentaje de pacientes con reducción ≥ 50 % en la frecuencia de las convulsiones) a favor del grupo de gabapentina en comparación con placebo. Análisis adicionales

post-hoc de las tasas de respondedores por edad no revelaron un efecto de la edad estadísticamente significativo, ni tampoco que responda a una variable continua o dicotómica (grupos de edades de 3-5 y de 6-12 años).

Los datos procedentes de los análisis adicionales post-hoc se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta (Mejoría \geq 50%) de la población MITT* por tratamiento y edad			
Categoría de edad	Placebo	Gabapentina	Valor de P
< 6 años	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 a 12 años	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* La población modificada por intención de tratar se definió como todos los pacientes aleatorizados al grupo de medicación en estudio que además tenían las crisis diarias disponibles para la evaluación durante 28 días tanto en el momento inicial como durante las fases de doble ciego.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad de gabapentina no es proporcional a la dosis. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de gabapentina se observan a las 2-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, no afectan la farmacocinética de gabapentina. Como mejor se describe la eliminación de gabapentina del plasma es como una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas. La farmacocinética de gabapentina no resulta afectada por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas en el equilibrio son predecibles de los datos de dosis única.

Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$ en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de su seguridad o eficacia. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina son proporcionales a la dosis con dosis de 300 ó 400 mg cada 8 horas. En la Tabla 4 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

TABLA 4. Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (%RSD) en el equilibrio tras la administración cada 8 horas.

Parámetro farmacocinético	300-mg (N = 7)	400-mg (N = 11)
C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4,02 (24)	5,50 (21)
t _{max} (hr)	2,7 (18)	2,1 (47)
t _{1/2} (hr)	5,2 (12)	6,1 ND
AUC _(0-8h) ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	24,8 (24)	33,3 (20)
Ae% (%)	NA NA	63,6 (14)

ND = No determinado

NA = No disponible

Posteriormente, se han realizado estudios farmacocinéticos con dosis de 300-4800 mg de gabapentina y se ha observado que el valor de la C_{max} y AUC aumenta con la dosis, no obstante estos incrementos están por debajo de los proporcionales a la dosis.

Distribución

Gabapentina no se liga a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas en el equilibrio.

Gabapentina se elimina únicamente por excreción renal.

Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas mixtas responsables del metabolismo de los fármacos.

Se estudió la farmacocinética de gabapentina en 24 niños voluntarios sanos de 4-12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños son similares a las de los adultos.

Eliminación

En pacientes de edad avanzada, y en aquellos con insuficiencia renal se reduce el aclaramiento plasmático de gabapentina. La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, el aclaramiento plasmático, y el aclaramiento renal son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Gabapentina se elimina del plasma por hemodiálisis. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con la función renal comprometida o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2.).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha identificado una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, respiración dificultosa, ptosis, hipoactividad, o excitación.

Se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600, y 2000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día durante dos años. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas sólo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas pico del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos, cuando se administra la dosis terapéutica máxima recomendada de 3600 mg/día.

Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron de bajo grado de malignidad, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes, y fueron similares a las observadas en los controles concurrentes. Se desconoce la relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en las ratas macho en cuanto a un riesgo carcinogénico en seres humanos.

Gabapentina no tiene potencial genotóxico. No fue mutagénico en ensayos estándar *in vitro* utilizando células de mamíferos o bacterias. Gabapentina no indujo las aberraciones cromosómicas en células de mamífero tanto *in vitro* como *in vivo*, y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsters.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

Talco (E-553b)

Almidón pregelatinizado

Tapa / cuerpo de la cápsula:

Gelatina
Eritrosina (E127)
Amarillo anaranjado S (E110)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta:

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas duras

Contenido de la cápsula:

Talco
Almidón pregelatinizado

Tapa / cuerpo de la cápsula:

Gelatina
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta:

Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. Conservar en el envase original. Conservar el blister en el envase exterior

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PVdC-aluminio transparente o blanco opaco.

Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas duras: estuche con blister conteniendo 30 y 90 cápsulas.
Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas duras: estuche con blister conteniendo 30 y 90 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura 11. Edificio Albatros B, 1ª planta.
28108 Alcobendas, Madrid.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG, nº reg: 68.172
Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas duras EFG, nº reg: 68.173

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Noviembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2019