

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Apotex 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Gabapentina Apotex 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de Gabapentina Apotex 600 mg y 800 mg contiene 600 mg y 800 mg de gabapentina, respectivamente.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Gabapentina Apotex 600 mg:

Comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados, biconvexos, grabados con “GAB” sobre la ranura y “600” en una cara y “APO” en la otra cara.

Gabapentina Apotex 800 mg:

Comprimidos recubiertos con película blancos, ovalados y biconvexos, grabados con “GAB” sobre la ranura y “800” en una cara y “APO” en la otra cara.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Gabapentina está indicada como terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños desde los 6 años en adelante (ver sección 5.1).

Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en adolescentes desde los 12 años en adelante.

Tratamiento del dolor neuropático periférico

Gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico, tal como la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética, en adultos.

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 desde los 12 años en adelante. 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 dos veces al día	300 mg tres veces 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 de manera gradual a lo largo de una semana como mínimo, 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 la aparición de convulsiones.

Niños de 6 años en adelante:

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 desde los 6 años en adelante 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 periférico

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, tal como la neuropatía diabética y 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 aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis. Las cápsulas de 100 mg de gabapentina se pueden utilizar siguiendo las recomendaciones de dosis indicadas en pacientes con insuficiencia renal.

Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis Diaria Total ^a (mg/día)
≥ 80	900 – 3.600
50 – 79	600 – 1.800
30 – 49	300 – 900
15 – 29	150 ^b – 400
<15 ^c	150 ^b - 400

- ^a La dosis diaria total debe administrarse repartida en tres tomas al día. Las dosis reducidas son para pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min)
- ^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 deterioro de la función 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 el comprimido debe tragarse entero 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 por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

En pacientes que toman medicamentos antiepilépticos como gabapentina se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves, potencialmente mortales, como erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.8).

Es importante tener en cuenta que las manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatías puede estar presentes incluso cuando la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Se debe suspender el tratamiento con gabapentina si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o 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 interrumpen 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 pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con medicamentos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con gabapentina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

Pancreatitis aguda

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

Convulsiones

Aunque no existe evidencia de crisis de rebote con gabapentina, una retirada brusca de los medicamentos anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar un estatus epiléptico (ver sección 4.2).

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

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

Gabapentina no se considera eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas primarias, tales como las ausencias, pudiendo 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 con mareos y somnolencia, lo que puede aumentar la aparición de lesiones accidentales (caídas) . También ha habido informes post-comercialización de pérdida del conocimiento, confusión y deterioro mental. Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de tener precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales 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 con depresión respiratoria severa. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y ancianos podrían estar en mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. Los ajustes de dosis podrían ser necesarios en estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

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 niños y adolescentes no se han estudiado adecuadamente. Por lo tanto, los beneficios de la terapia prolongada deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de la misma.

Abuso y dependencia

Se han notificado casos de abuso y dependencia en la base de datos post-comercialización. Deberá realizarse una evaluación minuciosa de los pacientes para detectar antecedentes de abuso de drogas y observarlos por si presentan posibles signos de abuso de gabapentina, por ejemplo, búsqueda compulsiva del fármaco, aumento de la dosis, aparición de tolerancia.

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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay notificaciones espontáneas y casos publicados de depresión respiratoria y/o sedación asociadas al uso de opioides y gabapentina. En alguna de estas notificaciones, los autores consideraron que se trataba de un problema específico relativo a la combinación de gabapentina y opioides, especialmente en pacientes de edad avanzada.

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), cuando 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 comparado con la de gabapentina administrada sin morfina. Por tanto, los pacientes que requieran un tratamiento

concomitante con opioides deben ser cuidadosamente para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, debiendo reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o morfina.

No se ha observado interacción entre gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico o carbamazepina.

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

La administración concomitante de gabapentina con anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado estacionario de ninguno de los componentes.

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

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

Se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, hecho del que no se espera que tenga relevancia clínica.

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 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 existen datos adecuados sobre la utilización de gabapentina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Gabapentina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al 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, debe prestarse atención cuando se administre gabapentina a madres lactantes. Gabapentina solo se utilizará en madres lactantes, si los beneficios superan claramente los riesgos.

Fertilidad

No hay efecto sobre la fertilidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de gabapentina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada.

Gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede causar somnolencia, mareo u otros síntomas relacionados. Aún siendo leves o moderadas, estas reacciones adversas 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 reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos llevados a cabo en epilepsia (en combinación o en monoterapia) y dolor neuropático se presentan en la lista siguiente ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes ($\geq 1/10$) 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 ($< 1/10.000$); . En los estudios clínicos, cuando una reacción adversa se observó a frecuencias distintas, se le asignó la frecuencia más alta.

Reacciones adicionales notificadas en la experiencia post-comercialización se incluyen en la lista inferior en cursiva con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema	Reacciones adversas
<u><i>Infecciones e infestaciones</i></u>	
Muy frecuentes:	Infección viral
Frecuentes:	Neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media
<u><i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i></u>	
Frecuentes:	Leucopenia
Frecuencia no conocida:	Trombocitopenia
<u><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></u>	
Poco frecuentes:	Reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de hipersensibilidad, (reacción sistémica de aparición variable que puede incluir fiebre, erupción, hepatitis, linfadenopatía, eosinofilia, y a veces otros signos y síntomas), anafilaxia (ver sección 4.4).
<u><i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i></u>	
Frecuentes:	Anorexia, aumento del apetito
Poco frecuentes:	Hiper glucemia (observado más frecuentemente en pacientes con diabetes)
Raros:	Hipoglucemia (observado más frecuentemente en pacientes con diabetes)
Frecuencia no conocida:	Hiponatremia
<u><i>Trastornos psiquiátricos</i></u>	
Frecuentes:	Hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
Poco frecuente:	Agitación.

Frecuencia no conocida: Alucinaciones

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Somnolencia, mareos, ataxia

Frecuentes: Convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, dolor de cabeza, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, descenso o ausencia de reflejos

Poco frecuentes: Hipocinesia, deterioro mental

Raros: Pérdida de conciencia

Frecuencia no conocida: Otros trastornos del movimiento (por ejemplo, coreoatetosis, discinesia, distonía)

Trastornos oculares

Frecuentes: Alteraciones visuales tales como ambliopía, diplopía

Trastornos del oído y del laberinto

Frecuentes: Vértigo

Frecuencia no conocida: Acúfenos

Trastornos cardíacos

Poco frecuentes: Palpitaciones

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis

Raras: Depresión respiratoria

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia

Poco frecuentes: Disfagia

Frecuencia no conocida: Pancreatitis

Trastornos hepato biliares

Frecuencia no conocida: Hepatitis, ictericia

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Edema facial, púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné

Frecuencia no conocida: Síndrome de Steven-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4)

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos

Frecuencia no conocida: Rabdomiolisis, mioclono

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal aguda, incontinencia

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuentes: Impotencia

Frecuencia no conocida:	Hipertrofia mamaria, ginecomastia, , disfunción sexual (como cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia)
<u><i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i></u>	
Muy frecuentes:	Fatiga, fiebre
Frecuentes:	Edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal
Poco frecuentes:	Edema generalizado, caídas
Frecuencia no conocida:	Reacciones por síndrome de retirada (principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), dolor torácico. Se han notificado muertes inesperadas, en las que no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina
<u><i>Exploraciones complementarias</i></u>	
Frecuentes:	Disminución del recuento leucocitario, aumento de peso
Poco frecuentes:	Aumento en los valores de los análisis de función hepática SGOT (AST), SGPT (ALT) y bilirrubina
Frecuencia no conocida:	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada
<u><i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones durante el tratamiento</i></u>	
Frecuentes:	Lesiones accidentales, fractura, abrasión
Poco frecuentes:	Caída

Se han notificado casos de pancreatitis aguda durante el tratamiento con gabapentina. La relación de causalidad con gabapentina no está clara (ver sección 4.4).

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

Infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis sólo se han notificado en ensayos clínicos en niños. Además en los ensayos clínicos en niños se han notificado frecuentemente comportamiento agresivo e hipercinesia.

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 www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad aguda que pudiera poner en peligro la vida. Los síntomas de sobredosis incluyen mareo, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis más altas puede limitar la absorción del medicamento en caso de sobredosis y, por tanto, minimizar la toxicidad por sobredosis.

La sobredosis de gabapentina, especialmente en combinación con otros medicamentos depresores del SNC, puede derivar en coma.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, de acuerdo a la experiencia previa, esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con alteración grave de la función 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 8.000 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 ensayo clínico de terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales llevado a cabo en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, demostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en el 50% del índice de respondedores 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 diarios las crisis diarias disponibles para la evaluación durante 28 días tanto durante para el momento inicial como durante las fases de doble ciego.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina se observaron a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina tiende a disminuir cuando se incrementa la dosis. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de 300 mg es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, incluyendo un régimen alto de grasas, no presentan un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de gabapentina.

La farmacocinética de gabapentina no se ve afectada por la administración repetida. Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 µg/ml y 20 µg/ml en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de la seguridad o eficacia. En la Tabla 3 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 3

Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (%CV) en el estado estacionario tras la administración cada 8 horas

Parámetro farmacocinético	300 mg (N=7)		400 mg (N=14)		800 mg (N=14)	
	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
C _{máx} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{máx} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
µg·h/l						
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C _{máx}	=	Concentración plasmática máxima en el estado estacionario
T _{máx}	=	Tiempo en alcanzar la C _{max}
T _{1/2}	=	Semivida de eliminación
AUC(0-8)	=	Área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario frente al tiempo desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración
Ae%	=	Porcentaje de dosis eliminada inalterada en orina desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración
NA	=	No disponible

Distribución

Gabapentina no se une a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente el 20% de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Gabapentina está presente en la leche materna de las madres lactantes.

Biotransformación

No hay evidencia de metabolismo de gabapentina en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas de función mixta responsables del metabolismo de los medicamentos.

Eliminación

Gabapentina se elimina inalterada únicamente por excreción renal. La semivida de eliminación de la gabapentina es independiente de la dosis, con una media de 5 a 7 horas.

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 insuficiencia renal o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2).

La farmacocinética de gabapentina en niños se determinó en 50 sujetos sanos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños de más de 5 años de edad son similares a las de los adultos cuando se les administra la dosis de acuerdo a la posología mg/kg. En un estudio farmacocinético en 24 sujetos sanos pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 48 meses, se ha observado una exposición (AUC) un 30% menor aproximadamente, menor C_{max} y un mayor aclaramiento por peso corporal en comparación con los datos disponibles en niños mayores de 5 años.

Linealidad/No-linealidad

La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina disminuye cuando aumenta la dosis, lo que confiere no-linealidad de los parámetros farmacocinéticos entre los que se incluye el parámetro de biodisponibilidad (F) tales como Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinética de eliminación (parámetros farmacocinéticos que no incluyen F como CL_r y T_{1/2}) está bien descrita mediante farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina en el estado estacionario son predecibles a partir de los datos a dosis única.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Durante 2 años se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600, y 2.000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1.000, y 2.000 mg/kg/día. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas solo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones plasmáticas en humanos, cuando se les administra 3.600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron tumores de bajo grado, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes, y fueron similares a los observados 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.

Mutagénesis

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

Alteraciones en la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria administrada en humanos considerando mg/m² de superficie corporal).

Teratogénesis

Gabapentina no aumentó la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles, en las descendencia de ratones, ratas o conejos a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente la dosis diaria en humanos de 3.600 mg, (cuatro, cinco u ocho veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m²)

Gabapentina indujo retraso en la osificación del cráneo, vértebras, extremidades superiores e inferiores en roedores, indicativos de un retraso en el crecimiento fetal. Estos efectos aparecen cuando se administran dosis orales de 1000 ó 3000 mg/kg/día a ratones gestantes durante la organogénesis, y dosis de 500, 1000 ó 2000 mg/kg a ratas antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg sobre la dosis en mg/m².

No se observó ningún efecto en ratones gestantes a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m²).

Se observó un aumento en la incidencia de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas a dosis de 2000 mg/kg/día en un estudio en fertilidad y reproducción general, a 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología, y a 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. No se conoce la importancia de estos hallazgos, aunque han sido asociados con el retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg sobre la dosis en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos hubo un aumento de la incidencia de pérdida fetal post-implantación, cuando se les administraron dosis de 60, 300 y 1.500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente de 1/4 a 8 veces la dosis diaria en humanos de 3.600 mg sobre la dosis en mg/m².

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Copovidona
Estearato de magnesio (E-572)

Recubrimiento:
Opadray 20F180004
Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blister: 21 meses.
Frasco: 2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar los comprimidos en el blister o frasco original para protegerlos de la luz. Conservar por debajo de 25 °C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos se comercializan en envases de tiras de blisteres de OPA/Al/PVC-aluminio con 10 comprimidos en cada tira, envasadas con un prospecto en cajas de cartón conteniendo 20, 50, 90 ó 100 comprimidos o en frascos de HDPE (polietileno de alta densidad) con tapón de propileno azul envasados con un prospecto en cajas de cartón con 50 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg, 2
2333 CN Leiden
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Fecha de la primera autorización Noviembre 2011
Fecha de la última renovación Julio 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018