

Documento Local de Producto

Título del documento de producto: Gabapentina
Fecha de CDS que reemplaza: 16 de Marzo de 2017
Fecha de vigencia: 17 de Abril de 2020
Versión CDS: 20.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO.

NEURONTIN®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Ingrediente activo: Gabapentina.

La Gabapentina se suministra en cápsulas que contienen 300 mg y 400 mg del fármaco activo, para administración oral.

La Gabapentina también se suministra como tabletas recubiertas de 600 mg y 800 mg.

La Gabapentina es un sólido cristalino blanco o casi blanco. Es libremente soluble en agua y en soluciones acuosas tanto básicas como ácidas.

3. FORMAS FARMACÉUTICAS.

Cápsulas, tabletas recubiertas.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones Terapéuticas.

La Gabapentina está indicada como agente anticonvulsivante, es útil como alternativa y coadyuvante en el tratamiento de crisis parciales complejas y generalizadas refractarias a otros anticonvulsivantes convencionales.

La Gabapentina está indicada como adyuvante en el manejo del dolor neuropático.

4.2 Posología y Método de Administración.

General.

La Gabapentina se administra oralmente con o sin alimentos.

Cuando a juicio del clínico exista la necesidad de disminución de la dosis, discontinuación o sustitución por un medicamento alternativo, esto se debe implementar gradualmente como mínimo durante una semana.

Epilepsia.

Adultos y Pacientes Pediátricos Mayores de 12 años.

En estudios clínicos, el rango de dosis efectiva fue de 900 mg/día a 3600 mg/día. La terapia se puede iniciar administrando 300 mg tres veces al día (TID) en el Día 1 o titulando la dosis (Tabla 1). En lo sucesivo, la dosis puede ser aumentada en tres dosis divididas por igual, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Las dosis de hasta 4800mg/día han sido bien toleradas en los estudios clínicos a largo plazo. En el régimen de tres veces al día, el intervalo máximo entre las dosis no debe exceder 12 horas para prevenir convulsiones repentinas.

Tabla 1. Esquema de Dosificación – Titulación Inicial			
Dosis	Día 1	Día 2	Día 3
900 mg	300 mg QD ^a	300 mg BID ^b	300 mg TID ^c

^a QD = una vez al día

^b BID = dos veces al día

^c TID = tres veces al día

Pacientes Pediátricos de 3 a 12 años de edad.

La dosis inicial deberá ser calculada a razón de 10 a 15 mg/kg/día administrada en dosis divididas equitativamente (3 veces al día), y la dosis efectiva deberá ser alcanzada por una titulación ascendente a lo largo de un período de aproximadamente 3 días. La dosis efectiva de Gabapentina en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores es de 25 a 35 mg/kg/día administradas en dosis iguales (3 veces al día). La dosis efectiva en pacientes pediátricos de 3 años de edad hasta 5 años es de 40 mg/kg/día administradas en dosis iguales (3 veces al día). Dosis de hasta 50mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. El intervalo máximo de tiempo entre las dosis no debe exceder las 12 horas.

No es indispensable monitorear las concentraciones plasmáticas de Gabapentina para optimizar una terapia con gabapentina. Además, la Gabapentina se puede usar en combinación con otros medicamentos antiepilépticos, sin temor de alteración de las concentraciones plasmáticas de Gabapentina o de las concentraciones séricas de otras drogas antiepilépticas.

Adyuvante Dolor Neuropático en Adultos.

La dosis inicial es de 900 mg/día administrada en tres dosis equitativas, y aumentada según necesidad, basándose en la respuesta, a una dosis máxima de 3600 mg/día. La terapia debe ser iniciada por titulación de la dosis (Tabla 1).

Ajustes de Dosificación en Pacientes con Función Renal Alterada que Presentan Dolor Neuropático o Epilepsia.

En los pacientes con función renal comprometida y/o en los sometidos a hemodiálisis, se recomienda un ajuste de dosificación (Tabla 2).

Tabla 2. Dosificación de Gabapentina en Adultos con base en la función Renal	
Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis Diarias Totales ^a (mg/día)
≥80	900-3600
50-79	600-1.800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15	150 ^b -300

^aLa dosis diaria total se debe administrar con un régimen de tres veces al día. Las dosis usadas para tratar pacientes con función renal normal (depuración de creatinina >80 mL/min), están en el rango de 900 mg/día a 3.600 mg/día. Las dosificaciones disminuidas son para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina <79 mL/min).

^bPara ser administrada como 300 mg con un día de por medio (un día sí, otro no).

Ajustes de Dosificación en Pacientes Sometidos a Hemodiálisis.

Para los pacientes sometidos a hemodiálisis que nunca han recibido gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 mg a 400 mg y luego 200 mg a 300 mg de Gabapentina después de cada 4 horas de hemodiálisis.

4.3 Contraindicaciones.

Hipersensibilidad al medicamento.

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones Especiales para el Uso.

Embarazo y lactancia. Debido a que no es eficaz en crisis de ausencia puede exacerbar estas en pacientes con epilepsias mixtas. No suspender abruptamente la administración del medicamento. Rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés).

Generales.

Se han reportado ideas y conductas suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos para varias indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo realizados con antiepilépticos también mostró un pequeño aumento del riesgo de ideas y conductas suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de aumento del riesgo con gabapentina.

Por lo tanto, deberá controlarse a los pacientes con relación a la aparición de signos de ideas y conductas suicidas y considerarse el tratamiento apropiado. Debe recomendarse a los pacientes (y sus cuidadores) buscar asesoría médica si aparecen signos de ideas y conductas suicidas.

Aunque no hay evidencia de convulsiones de rebote con la gabapentina, la interrupción abrupta de los anticonvulsivantes en los pacientes epilépticos puede precipitar un estatus epiléptico. (Ver la Sección **4.2 Posología y Método de Administración – General**).

La Gabapentina generalmente no se considera efectiva en el tratamiento de crisis de ausencia, y puede exacerbarlas en pacientes con epilepsias mixtas.

El tratamiento con Gabapentina ha sido asociado con mareos y somnolencia, lo que podría incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas). También ha habido informes posteriores a la comercialización de confusión, pérdida de conciencia y deterioro mental. Por lo tanto, se les debe advertir a los pacientes que tengan precaución hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Uso concomitante con opioides y otros depresores del SNC.

Los pacientes que requieren un tratamiento concomitantemente con opioides pueden experimentar un incremento en las concentraciones de gabapentina. Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con depresores del SNC (sistema nervioso central), incluidos los opiáceos, deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, y la dosis de Gabapentina o el tratamiento concomitante con depresores del SNC, incluidos los opiáceos, deben reducirse apropiadamente (ver sección **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**).

Se recomienda precaución cuando se prescribe Gabapentina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio poblacional, observacional, de casos y controles anidado de consumidores de opioides, la prescripción concomitante de opioides y Gabapentina se asoció con un mayor riesgo de muerte relacionada con opioides en comparación con el uso de prescripción de opioides solo (odds ratio ajustado [aOR] 1,49 [IC del 95% 1,18 a 1,88 p <0,001]).

Se debe advertir a los pacientes que el medicamento puede producir depresión respiratoria severa, por lo que debe vigilarse la presencia de signos como dificultad para respirar, aumento de la frecuencia respiratoria, confusión o cansancio extremo durante el tratamiento. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal, uso concomitante de depresores del SNC y ancianos, pueden correr un mayor riesgo de experimentar esta reacción adversa grave. Los ajustes de dosis podrían ser necesarios en estos pacientes.

Erupción por medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos.

Se reportaron reacciones de hipersensibilidades sistémicas severas y letales, tales como erupción por medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tomando medicamentos antiepilépticos incluyendo gabapentina.

Es importante resaltar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, aun cuando la erupción no es evidente. Si están presentes tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado de inmediato. La Gabapentina debe ser discontinuada si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Anafilaxia.

La Gabapentina puede causar anafilaxia. Los signos y síntomas en casos reportados han incluido dificultad respiratoria, hinchazón de los labios, garganta y lengua, e hipotensión, requiriendo tratamiento de emergencia. Se les debe advertir a los pacientes que discontinúen el tratamiento con Gabapentina y que busquen atención médica inmediata en caso de que experimenten signos o síntomas de anafilaxia.

Abuso y dependencia.

Se reportaron casos de abuso y dependencia en la base de datos postcomercialización. Al igual que con cualquier medicamento activo del SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes en busca de historial de abuso de medicamentos y obsérvelos en busca de posibles signos de abuso de gabapentina.

Información para los pacientes.

Para garantizar el uso seguro y efectivo de la gabapentina, se deberá dar la siguiente información a los pacientes:

1. Informe a su médico sobre cualquier medicamento, prescrito o no prescrito, alcohol o medicamentos que esté tomando o planea tomar durante su tratamiento con gabapentina.
2. Deberá informar a su médico si usted se encuentra en embarazo, si planea estarlo o si queda en embarazo durante el tratamiento con gabapentina.
3. La Gabapentina se excreta en la leche materna humana, aunque su efecto en el lactante no está descrito. Usted deberá informar a su médico si se encuentra en periodo de lactancia (ver sección 4.6 **Fertilidad, Embarazo y Lactancia: lactancia**).
4. La Gabapentina puede alterar su capacidad de conducir u operar maquinaria potencialmente peligrosa. Hasta tanto no sepa que este medicamento no afecta su capacidad de realizar estas actividades, no conduzca ni maneje maquinaria potencialmente peligrosa.
5. No debe dejar transcurrir más de 12 horas entre las dosis de Gabapentina para prevenir la aparición de convulsiones por supresión del medicamento.
6. Antes del inicio del tratamiento con Gabapentina, el paciente debe ser instruido para que esté al tanto de que la erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre o linfadenopatía puede anunciar un evento médico serio y que el paciente debe reportar cualquier ocurrencia de inmediato a un médico.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción.

Se han reportado casos espontáneos y en la bibliografía de depresión respiratoria, sedación y muerte asociada con Gabapentina cuando se coadministra con depresores del SNC, incluidos los opioides. En algunos de estos informes, los autores consideraron que la combinación de Gabapentina con opioides es una preocupación particular en pacientes

frágiles, ancianos, en pacientes con enfermedad respiratoria subyacente grave, con polifarmacia, y en aquellos pacientes con trastornos por abuso de sustancias.

Morfina:

En un estudio clínico en el que participaron voluntarios sanos (N=12), cuando se administró una cápsula de liberación controlada de 60 mg de morfina 2 horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de Gabapentina, se observó un incremento en el ABC en un 44% de Gabapentina en comparación a la administración de Gabapentina en ausencia de morfina. Esto estuvo asociado con un incremento en el umbral del dolor (prueba con presión fría). No se ha definido el significado clínico de estos cambios. Los parámetros farmacocinéticos de la morfina evaluados no se vieron afectados por la administración de Gabapentina 2 horas después de la morfina. Los efectos secundarios opiáceos asociados con la morfina más la Gabapentina no tuvo una diferencia significativa con respecto a los de la morfina más el placebo. La magnitud de la interacción a otras dosis es desconocida. (ver sección **4.4 – Advertencias Especiales y Precauciones para el uso General**).

No se ha observado interacción entre la gabapentina y el fenobarbital, fenitoína, ácido valproíco o carbamazepina. La farmacocinética en estado estable de la Gabapentina es similar en sujetos saludables y en pacientes con epilepsia que reciben esos agentes antiepilépticos.

La coadministración de Gabapentina con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol, no tiene ninguna influencia sobre la farmacocinética en estado estable de ninguno de los componentes.

La coadministración de Gabapentina con antiácidos que contengan aluminio y magnesio, disminuye la biodisponibilidad de la Gabapentina en cerca del 20%. Se recomienda que la Gabapentina sea tomada alrededor de 2 horas después de la administración del antiácido.

La excreción renal de la Gabapentina no es alterada por el probenecid. No es de esperar que tenga importancia clínica una ligera disminución en la excreción renal de la Gabapentina, que se observa cuando se coadministra con cimetidina.

Pruebas de Laboratorio.

Cuando la Gabapentina se sumó a otras drogas anticonvulsivantes, se reportaron lecturas de falsos positivos con la prueba Ames N-Multistix SG® dipstick test. Se recomienda usar el procedimiento de precipitación con ácido sulfosalicílico, más específico para determinar las proteínas urinarias.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia.

Fertilidad.

No existen efectos en la fertilidad en estudios con animales (véase la sección **5.3 Datos preclínicos de Seguridad: Deterioro de la fertilidad**).

Embarazo.

Gabapentina cruza la barrera placentaria humana.

Se han informado malformaciones congénitas y resultados adversos en la gestación con la administración de gabapentina; sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre si existe una relación causal entre Gabapentina y un incremento del riesgo de malformaciones congénitas u otros resultados adversos en la gestación si se consume durante el embarazo. El riesgo de defectos de nacimiento se incrementa en un factor de 2 a 3 en los hijos de las madres tratadas con un medicamento antiepiléptico.

Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (ver sección **5.3 Datos Preclínicos de Seguridad: Teratogénesis**). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Solamente se debe administrar Gabapentina durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

Lactancia.

La Gabapentina se excreta en la leche humana. Como se desconoce el efecto sobre el lactante, se debe tener precaución cuando se administre la Gabapentina a una madre en periodo de lactancia. La Gabapentina debe ser usada en madres que estén lactando, solamente si los beneficios superan claramente a los riesgos.

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas.

Los pacientes deben ser advertidos de no manejar vehículos, ni operar maquinarias peligrosas, hasta que se sepa que este medicamento no afecta su capacidad para realizar esas actividades.

4.8 Efectos Adversos.

Epilepsia.

La seguridad de la Gabapentina ha sido evaluada en más de 2000 sujetos y en pacientes en estudios como terapia coadyuvante, y ha demostrado ser bien tolerada. De esos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Como la Gabapentina fue administrada más frecuentemente en combinación con otros agentes, no fue posible determinar cuál de estos agente(s), si los hubiere, estaba asociado con los eventos adversos.

La Gabapentina ha sido evaluada también en 600 pacientes como monoterapia. Los eventos adversos han sido reportados usualmente como leves a moderados.

Incidencia en estudios clínicos controlados como terapia coadyuvante:

La Tabla 3 presenta una lista de los signos y síntomas emergentes al tratamiento, que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes con crisis parciales, que participaban en

estudios controlados con placebo de terapia adjunta. En estos estudios, tanto la gabapentina, como el placebo se sumaron a la terapia antiepiléptica que estaban tomando los pacientes. Los eventos adversos se reportaron usualmente como leves a moderados.

Tabla 3. Resumen de los Signos y Síntomas emergentes del Tratamiento en $\geq 1\%$ de los Pacientes tratados con Gabapentina en Estudios controlados con placebo de Terapia Adjunta				
COSTART Sistema Corporal/Evento Adverso	Gabapentina^a N=543		Placebo^a N=378	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
El Organismo como un Todo				
Dolor Abdominal	10	1.8	9	2.4
Dolor de Espalda	10	1.8	2	0.5
Fatiga	60	11.0	19	5.0
Fiebre	7	1.3	5	1.3
Dolor de Cabeza	44	8.1	34	9.0
Infección Viral	7	1.3	8	2.1
Cardiovascular				
Vasodilatación	6	1.1	1	0.3
Sistema Digestivo				
Constipación	8	1.5	3	0.8
Anormalidades Dentales	8	1.5	1	0.3
Diarrea	7	1.3	8	2.1
Dispepsia	12	2.2	2	0.5
Aumento de apetito	6	1.1	3	0.8
Boca o Garganta Seca	9	1.7	2	0.5
Náusea y/o Vómito	33	6.1	27	7.1
Hematológico y Linfático				
Leucopenia	6	1.1	2	0.5
Recuento disminuido de células blancas	6	1.1	2	0.5
Metabólico y Nutricional				
Edema Periférico	9	1.7	2	0.5
Aumento de Peso	16	2.9	6	1.6
Sistema Musculo-esquelético				
Fracturas	6	1.1	3	0.8
Mialgias	11	2.0	7	1.9
Sistema Nervioso				
Amnesia	12	2.2	0	0.0
Ataxia	68	12.5	21	5.6
Confusión	9	1.7	7	1.9
Coordinación Anormal	6	1.1	1	0.3
Depresión	10	1.8	4	1.1
Mareo	93	17.1	26	6.9
Disartria	13	2.4	2	0.5
Labilidad Emocional	6	1.1	5	1.3
Insomnio	6	1.1	7	1.9
Nerviosismo	13	2.4	7	1.9
Nistagmo	45	8.3	15	4.0
Somnolencia	105	19.3	33	8.7
Pensamiento Alterado	9	1.7	5	1.3
Temblores	37	6.8	12	3.2
Espasmo	7	1.3	2	0.5
Sistema Respiratorio				
Tos	10	1.8	5	1.3
Faringitis	15	2.8	6	1.6

Rinitis	22	4.1	14	3.7
Piel y Apéndices				
Abrasión	7	1.3	0	0.0
Acné	6	1.1	5	1.3
Prurito	7	1.3	2	0.5
Erupción/Exantema	8	1.5	6	1.6
Sentidos Especiales				
Ambliopía	23	4.2	4	1.1
Diplopía	32	5.9	7	1.9
Sistema Urogenital				
Impotencia	8	1.5	4	1.1

^a Incluye terapia concomitante con drogas antiepilépticas

Pts - Pacientes

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos.

Terapia Adyuvante.

A continuación, se resumen los eventos ocurridos en al menos 1% de los participantes con epilepsia que recibieron Gabapentina como terapia coadyuvante en algún estudio clínico y que no se describieron en la sección anterior como signos y síntomas emergentes del tratamiento ocurridos frecuentemente durante estudios controlados con placebo.

Sintomatología general: astenia, malestar, edema facial.

Sistema Cardiovascular: hipertensión.

Sistema Digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis.

Sistemas Hematológico, Linfático: púrpura, descrita más frecuentemente como hematomas resultantes de traumatismos físicos.

Sistema Músculo esquelético: artralgias.

Sistema Nervioso: vértigo, hiperquinesia, reflejos aumentados, disminuidos o ausentes, parestesia, ansiedad, hostilidad.

Sistema Respiratorio: neumonía.

Sistema Urogenital: infección del tracto urinario.

Órganos de los sentidos: visión anormal, descrita más frecuentemente como un trastorno visual.

Monoterapia.

Durante los estudios clínicos de monoterapia no se reportaron eventos adversos nuevos e inesperados. El mareo, ataxia, somnolencia, parestesia y nistagmus, mostraron una relación con la dosis al comparar 300 mg/día a 3600 mg/día.

Uso Geriátrico.

Cincuenta y nueve individuos 65 años de edad o mayores, recibieron Gabapentina en estudios clínicos precomercialización. Los efectos secundarios informados entre esos pacientes no difirieron en clase de aquellos reportados en individuos jóvenes. En casos de pacientes con función renal comprometida, se deben hacer ajustes de la dosificación. (ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración- Ajustes de Dosificación en Pacientes con Función Renal Alterada que Presentan Dolor Neuropático o Epilepsia, y Ajuste de dosificación en Pacientes Sometidos a Hemodiálisis).

Uso Pediátrico.

Los eventos adversos observados con más frecuencia e informados con el uso de Gabapentina en combinación con otros medicamentos antiepilépticos en niños de 3 a 12 años de edad, no observados con igual frecuencia entre los pacientes tratados con placebo, fueron infección viral, fiebre, náusea y/o vómito, y somnolencia.

Tabla 4. Incidencia de Efectos Adversos emergentes del Tratamiento en Niños de 3 a 12 años en Estudios Controlados (Eventos en al menos 2% de Pacientes con Gabapentina y Numéricamente más Frecuente que en el Grupo con Placebo)		
Sistema Corporal/Evento Adverso	Gabapentina^a N=119 %	Placebo^a N=128 %
El organismo como un todo		
Infección viral	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Aumento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
Sistema Digestivo		
Nausea y/o Vómitos	8.4	7.0
Sistema Nervioso		
Somnolencia	8.4	4.7
Hostilidad	7.6	2.3
Labilidad Emocional	4.2	1.6
Mareo	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3.4	0.8
Infección respiratoria	2.5	0.8

^a Incluye terapia concomitante con drogas antiepilépticas

Otros eventos que han ocurrido en más del 2% de los niños con frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo incluyeron: faringitis, infección en el tracto respiratorio superior, cefalea, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Abandono del tratamiento debido a eventos adversos.

Terapia Adjunta.

Aproximadamente el 7% de los más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad o migraña que tomaron Gabapentina en los estudios clínicos, tuvieron que retirarse debido a eventos adversos.

En todos los estudios clínicos, los eventos que ocurrieron con mayor frecuencia y que contribuyeron a la suspensión de Gabapentina fueron: somnolencia, ataxia, mareo, fatiga, náusea y/o vómito. Casi todos los pacientes tuvieron múltiples quejas, ninguna de las cuales fue considerada como primaria.

Monoterapia.

Aproximadamente el 8% de los 659 pacientes que recibieron Gabapentina como monoterapia, o que convirtieron el tratamiento a monoterapia, que participaron en los estudios precomercialización, descontinuaron el medicamento debido a un evento adverso. Los eventos adversos más frecuentemente asociados al retiro del medicamento fueron: mareo, nerviosismo, aumento de peso, náusea y/o vómito y somnolencia.

Pediátricos.

Aproximadamente el 8% de los 292 pacientes pediátricos, de edades entre 3 y 12 años, que participaron en los estudios clínicos, descontinuaron el medicamento debido a un evento adverso. Los eventos adversos más frecuentemente asociados al retiro del medicamento en niños fueron: somnolencia, hiperquinesia y hostilidad.

Dolor Neuropático.

Adultos mayores de 18 años con dolor neuropático.

Los eventos adversos observados más frecuentemente informados con el uso de NEURONTIN en adultos mayores de 18 años con dolor neuropático, observados en al menos dos veces la frecuencia entre los pacientes tratados con placebo, fueron sequedad de boca, edema periférico, aumento de peso, marcha anormal, amnesia, ataxia, confusión, mareos, hipoestesia, somnolencia, pensamiento anormal, vértigo, erupción cutánea y ambliopía. De los 821 adultos que recibieron NEURONTIN en ensayos clínicos de neuropatía diabética periférica dolorosa y neuralgia postoperatoria, el (13,2%) suspendió el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos adversos más comúnmente asociados con la abstinencia fueron mareos (4.4%), somnolencia (2.9%) y náuseas (1.3%).

Tabla 5. Resumen de Signos y Síntomas emergentes del Tratamiento en ≥ 1% de los Pacientes tratados con Gabapentina en Estudios de Dolor Neuropático controlados con Placebo				
COSTART Sistema Corporal / Evento Adverso	Gabapentina N=821 n de Pts (%)		Placebo N=537 n de Pts (%)	
Síntomas generales				
Dolor Abdominal	23	2.8	17	3.2
Lesión/Herida Accidental	32	3.9	17	3.2
Astenia	41	5.0	25	4.7
Dolor de Espalda	19	2.3	8	1.5

Síndrome Gripal	21	2.6	14	2.6
Cefalea	45	5.5	33	6.1
Infección	38	4.6	40	7.4
Dolor	30	3.7	36	6.7
Sistema Digestivo				
Constipación	19	2.3	9	1.7
Diarrea	46	5.6	24	4.5
Boca seca	27	3.3	5	0.9
Dispepsia	16	1.9	10	1.9
Flatulencia	14	1.7	6	1.1
Nausea	45	5.5	29	5.4
Vómito	16	1.9	13	2.4
Metabólico y Nutricional				
Edema Periférico	44	5.4	14	2.6
Ganancia de Peso	14	1.7	0	0.0
Sistema Nervioso				
Marcha Anormal	9	1.1	0	0.0
Amnesia	15	1.8	3	0.6
Ataxia	19	2.3	0	0.0
Confusión	15	1.8	5	0.9
Mareo	173	21.1	35	6.5
Hiperestesia	11	1.3	3	0.6
Somnolencia	132	16.1	27	5.0
Pensamiento Anormal	12	1.5	0	0.0
Temblor	9	1.1	6	1.1
Vértigo	8	1.0	2	0.4
Sistema Respiratorio				
Disnea	9	1.1	3	0.6
Faringitis	15	1.8	7	1.3
Piel y Apéndices				
Erupción	14	1.7	4	0.7
Sentidos Especiales				
Ambliopía	15	1.8	2	0.4

Experiencia Post-comercialización.

Se han reportado muertes súbitas e inexplicables, para las cuales no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina.

Los eventos adversos adicionales reportados postcomercialización incluyen: aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, agitación, reacción alérgica incluyendo urticaria, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglucemia e hipoglucemia principalmente observada en pacientes con diabetes, hipertrofia mamaria, dolor en el pecho, erupción por la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos, pruebas de función hepática (PFH) elevadas, eritema multiforme, caídas, edema generalizado, ginecomastia, alucinaciones, hepatitis, hipersensibilidad incluyendo reacciones sistémicas, hiponatremia, ictericia, pérdida de conciencia, trastornos de movimiento tales como coreoatetosis, disquinesia y distonía, mioclonías, palpitaciones, pancreatitis, disfunción sexual (incluidos cambios en la libido, trastornos de eyaculación y anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinnitus e incontinencia urinaria.

También se han reportado eventos adversos después de la discontinuación abrupta de la gabapentina. Los eventos más frecuentemente reportados fueron ansiedad, insomnio, náuseas, dolor y sudoración.

4.9 Sobredosis.

No se ha observado toxicidad aguda, que amenace la vida, con sobredosis de Gabapentina de hasta 49 gramos. Los síntomas de las sobredosis incluyen mareo, visión doble, alteraciones en la comunicación verbal, somnolencia, pérdida de conciencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron completamente con cuidados de soporte. La absorción reducida de la Gabapentina en dosis altas puede limitar la absorción del medicamento en caso de una sobredosis, y por ende disminuir las toxicidades debidas a sobredosis.

Aunque la gabapentina puede ser removida por hemodiálisis, con base en experiencias previas esta no se requiere. Sin embargo, en pacientes con función renal severamente alterada, podría estar indicada la hemodiálisis.

No se ha establecido una dosis oral letal de Gabapentina en ratones y ratas a los que se les dieron dosis hasta de 8000 mg/Kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, respiración laboriosa, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades Farmacodinámicas.

La Gabapentina ingresa al cerebro y previene convulsiones en varios modelos animales de epilepsia. La Gabapentina no posee afinidad con ninguno de los receptores GABAA o GABAB, ni altera el metabolismo de GABA. No forma uniones con otros receptores de neurotransmisores cerebrales y no interactúa con los canales de sodio. La Gabapentina se une con gran afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) de los canales de calcio voltaje dependientes y se propone que esta unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ esté involucrada en el efecto anticonvulsivante de Gabapentina en animales. Un cribado de panel amplio no sugiere ningún otro objetivo para el medicamento más que $\alpha 2\delta$.

La evidencia de varios modelos preclínicos informa que la actividad farmacológica de la Gabapentina puede ser mediada a través de la unión con $\alpha 2\delta$ por una reducción de la liberación de neurotransmisores excitatorios en regiones del sistema nervioso central. Esta actividad puede subrayar la actividad anticonvulsivante de gabapentina. La relevancia de estas acciones de Gabapentina sobre los efectos anticonvulsivantes en humanos todavía debe ser establecida.

La Gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos de dolor en animales. Se propone que la unión específica de Gabapentina a la subunidad $\alpha 2\delta$ resulta en diferentes acciones que pueden ser responsables de la actividad analgésica en modelos animales. La actividad analgésica de Gabapentina puede ocurrir en la columna vertebral como así también en centros cerebrales más altos a través de interacciones con las vías descendentes inhibitorias del dolor. La relevancia de estas propiedades preclínicas sobre la actividad clínica en humanos es desconocida.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas.

La biodisponibilidad de Gabapentina no es proporcional a la dosis. Es decir, conforme la dosis aumenta, la biodisponibilidad disminuye. Después de la administración oral, las concentraciones pico plasmáticas de Gabapentina se observan dentro de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente 60%. Los alimentos, incluyendo dietas altas en grasa, no tienen efecto sobre la farmacocinética de la gabapentina.

La eliminación de la Gabapentina desde el plasma se describe mejor con una farmacocinética lineal.

La vida media de eliminación de la Gabapentina es independiente de la dosis y es en promedio de 5 a 7 horas.

La farmacocinética de la Gabapentina no se ve afectada por la administración repetida y las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se pueden predecir con base en datos de dosis única. Aunque en los estudios clínicos las concentraciones plasmáticas de Gabapentina generalmente se encuentran entre 2 µg/mL y 20 µg/mL, dichas concentraciones no predijeron seguridad o eficacia. Las concentraciones plasmáticas de Gabapentina son proporcionales a las dosis de 300 mg o 400 mg administradas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos se presentan en la (Tabla 6).

Tabla 6. Resumen de los Promedios (%DER) de los Parámetros Farmacocinéticos en estado Estacionario de la Gabapentina Después de su Administración Q8H

Parámetro Farmacocinético	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 11)	
C_{max} (µg/mL)	4.02	(24)	5.50	(21)
t_{max} (h)	2.7	(18)	2.1	(47)
$t_{1/2}$ (h)	5.2	(12)	6.1	ND
ABC(0-∞) µg•hr/mL)	24.8	(24)	33.3	(20)
Ae%	NA	NA	63.6	(14)

ND = No determinado

NA = No disponible

La Gabapentina no se une a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución igual a 57.7 L. Las concentraciones de gabapentina en el líquido Ceforraquídeo (LCR) de pacientes con epilepsia, son aproximadamente el 20% de las concentraciones valles plasmáticas en estado estacionario correspondientes. La Gabapentina solo se elimina por excreción renal. No existe evidencia del metabolismo en el hombre. La Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidasa de función mixta, responsables del metabolismo de los medicamentos.

En pacientes ancianos y en pacientes con función renal deteriorada, la depuración plasmática de la Gabapentina es reducida. La constante de velocidad de eliminación, la depuración plasmática y la depuración renal de la Gabapentina son directamente proporcionales a la depuración de creatinina.

La Gabapentina es removida del plasma por hemodiálisis Se recomienda el ajuste de la dosificación en pacientes con función renal comprometida o aquellos sometidos a

hemodiálisis. (ver Sección 4.2 – Posología y Método de Administración: Ajustes de Dosificación en Pacientes con Función Renal Alterada que Presentan Dolor Neuropático o Epilepsia, y Ajuste de la Dosificación para Pacientes sometidos a Hemodiálisis).

La farmacocinética de la Gabapentina en niños se determinó en 24 sujetos saludables con edades entre 4 y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de Gabapentina en los niños son similares a las de los adultos.

En un estudio farmacocinético en 24 niños y lactantes sanos, los pacientes pediátricos entre 1 y 48 meses de edad alcanzaron aproximadamente 30% menos de exposición (ABC) que la observada en los pacientes pediátricos mayores de 5 años de edad; Cmax fue menor y la depuración por peso corporal fue mayor en lactantes y niños jóvenes.

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad.

Carcinogénesis.

Se administró Gabapentina por 2 años, en dosis de 200, 600 y 2000 mg/kg/día, en ratones, y de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día en ratas. Solo se encontró un aumento significativo en la incidencia de tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho, con las dosis más altas. Las concentraciones pico en ratas a 2000 mg/kg/día son 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en humanos a 3600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho son malignidades de bajo grado, que no afectan su supervivencia, no hacen metástasis o invaden los tejidos adyacentes y fueron similares a aquellos que se observan en controles concurrentes. No está clara la relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho para el riesgo de carcinogénico en seres humanos.

Mutagénesis.

La Gabapentina demostró no tener potencial genotóxico. No se evidenció mutagenicidad ni en modelos estandarizados in vitro con bacterias o con células de mamíferos. La Gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamíferos in vivo o in Vitro y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsteres.

Alteración de la Fertilidad.

No se observaron efectos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas a dosis de hasta 2000mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis diaria en humanos, en mg/m²).

Teratogénesis.

La Gabapentina no aumenta la incidencia de malformaciones, comparado con los controles, dentro de las crías de ratones, ratas y conejos, a dosis de 50, 30 y 25 veces la dosis diaria de 3600 mg para humanos, respectivamente (4, 5 u 8 veces la dosis diaria para humanos, en mg/m²).

La Gabapentina indujo la osificación demorada del cráneo, vértebras, miembros anteriores y posteriores en roedores, lo cual indicó retraso en el crecimiento fetal. Este efecto ocurrió cuando se administraron dosis orales de 1000 a 3000 mg/kg/día a ratones hembras preñadas en el periodo de organogénesis, y en hembras a dosis de 2000 mg/kg/día, antes y durante el apareamiento. Estas dosis son de aproximadamente 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3600 mg, en mg/m².

No se observaron efectos en los ratones hembras preñados con dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la de la dosis diaria de humanos, en mg/m²).

En un estudio de fertilidad y reproducción general, se encontró un aumento en la incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis, en hembras a dosis de 2000 mg/kg/día, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología y a 500, 1000 y 2000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. El significado de estos hallazgos no es claro, pero se asocia a retraso en el crecimiento. Estas dosis son aproximadamente de 1 a 5 veces las dosis de 3600 mg para humanos, en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos se observó un aumento en la incidencia de pérdidas fetales postimplantación en conejos hembras, dando 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente ¼ a 8 veces la dosis diaria de 3600 mg para humanos, en mg/m².