

Monoterapia

Durante los estudios clínicos de monoterapia no se reportaron eventos adversos nuevos o inesperados. El mareo, ataxia, somnolencia, parestesia y náusea 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 prospectivos randomizados. 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 dosis (Ver sección 4.2 Posología y Método de Administración: Ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal con dolor neuropático o epilepsia y Ajustes de dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis).

Uso pediátrico

Los efectos adversos más comúnmente reportados con el uso de gabapentina en combinación con otros antiépilepticos en niños de 3 a 12 años de edad, no vistos con igual frecuencia entre pacientes tratados con placebo, fueron infecciones virales, fiebre, náusea y/o vómito, y somnolencia.

TABLA 4 Incidencia de Efectos Adversos emergentes del Tratamiento- Niños de 3 a 12 años en Estudios Controlados (Eventos en al menos 2% en pacientes con Gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo)		
Sistema corporal/Eventos Adversos	Gabapentina* N = 119 %	Placebo* N = 128 %
Generales		
Infecciones virales	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	0,8
Fatiga	3,4	1,6
Sistema Digestivo		
Náusea y/o vómito	8,4	7,0
Sistema Nervioso		
Somnolencia	8,4	4,7
Irritabilidad	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

* Incluye uso concomitante de otros antiépilepticos.

Otros eventos mayores al 2% que ocurrieron igual o con mayor frecuencia en el grupo placebo incluyen: faringitis, infecciones respiratorias del tracto superior, cefalea, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otros med.

Retiro del tratamiento debido a eventos adversos

Terapia coadyuvante

Aproximadamente el 7% de más de 2000 voluntarios saludables y pacientes con epilepsia, espasticidad o migraña que recibieron gabapentina en estudios clínicos, se retiraron debido a eventos adversos. Los eventos que ocurrieron más frecuentemente en todos los estudios clínicos y que contribuyeron a la discontinuación de la gabapentina, incluyeron somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y náusea y/o vómito. Casi todos los participantes presentaron dolencias múltiples, ninguna de las cuales pudo ser caracterizada como primaria.

Monoterapia

Aproximadamente el 8% de 659 pacientes que recibieron gabapentina como monoterapia o conversión a monoterapia en estudios de precomercialización discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso. Los eventos adversos más comúnmente asociados con retiro del medicamento fueron mareo, nerviosismo, ganancia de peso, náusea y/o vómito y somnolencia.

Pediátrico

Aproximadamente el 8% de 292 niños de 3 a 12 años de edad, quienes recibieron gabapentina en tratamientos clínicos, discontinuaron su tratamiento, debido a efectos adversos. Los eventos adversos más comúnmente asociados con la abstinencia en los niños fueron somnolencia, hiperquinesia, y la hostilidad.

Dolor Neuropático

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	Gabapentina N=821		Placebo N=537	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
El Organismo como un Todo				
Dolor abdominal	23	2,8	17	3,2
Lesión/herida accidental	32	3,9	17	3,2
Ataxia	41	5,0	25	4,7
Dolor de espalda	19	2,3	8	1,5
Síndrome gripal	21	2,6	14	2,6
Dolor de cabeza	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
Fatigabilidad	14	1,7	6	1,1
Náusea	45	5,5	29	5,4
Vómito	16	1,9	13	2,4
Metabólico y Nutricional				
Edema periférico	44	5,4	14	2,6
Flacidez 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
Vertigo	8	1,0	2	0,4
Sistema Respiratorio				
Disnea	9	1,1	3	0,6
Faringitis	15	1,8	7	1,3
Piel y Apéndice				
Erupción/Exantema	14	1,7	4	0,7
Sentidos Especiales				
Amblipia	15	1,8	2	0,4

Experiencia post-comercialización

Se reportaron muertes repentinamente, inexplicables, cuya relación causal con el tratamiento con gabapentina no se pudo establecer. Los eventos adversos adicionalmente reportados post-comercialización, incluyen aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, agitación, reacción alérgica incluyendo urticaria, alopecia, anafisaxia, angioedema, hiperglucemia e hipoglucemia principalmente observada en pacientes con diabetes, hipertrofia de mama, dolor de pecho, erupción del fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos, pruebas de función hepática (PTSH) elevadas, eritema multiforme, caídas, edema generalizado, ginecomastia, alucinaciones, hepatitis, hipersensibilidad incluyendo reacciones sistémicas, hiponatremia, ictericia, pérdida de la conciencia, trastornos de movimiento tales como corea-ateosis, discinesia y distonía, mioclonía, palpitación, pancreatitis, disfunción sexual (incluso cambios en la libido, trastornos en la eyaculación y anorgasmia), síndrome Stevens-Johnson, trombocitopenia, tímulus e incontinencia urinaria. También se han reportado eventos adversos subsiguientes a la discontinuación abrupta de la gabapentina. Los eventos más frecuentemente reportados, fueron ansiedad, insomnio, náusea, dolor y sudoración.

4.9 Sobredosificación

No se ha observado toxicidad aguda, que amenace la vida, con una sobredosis de gabapentina de hasta 49 g. Los síntomas de la sobredosis incluyen mareo, visión doble, habla atropellada/balbucesos, somnolencia, pérdida de la conciencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron completamente con cuidados de soporte. La absorción disminuida de la gabapentina en dosis altas podría limitar la absorción del fármaco en el momento de la sobredosificación, y, en consecuencia, minimizar la toxicidad por sobredosis.

Aunque la gabapentina puede ser removida por hemodiálisis, esto no se requiere con base en experiencias previas. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia renal severa podría estar indicada la hemodiálisis. En ratones y ratas que recibieron dosis tan altas como 8.000 mg/kg, no se pudo identificar una dosis letal para la gabapentina. Los signos de toxicidad aguda en los animales incluyeron ataxia, respiración laboriosa, ptosis, hipocatividad 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 GABA-A o GABA-B, 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 medida 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

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la dosis. Es decir, a medida que se aumenta la dosis, la biodisponibilidad disminuye. Después de una 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 por farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de la gabapentina es independiente de la dosis y promedia 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 predicen 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 (%SDER) de los Parámetros Farmacocinéticos en Estado Estacionario de la Gabapentina Después de su Administración OEB

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•h/mL)	24,8 (24)	33,3 (20)
Ae% ^a	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 Cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con epilepsia son de aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas mínimas en estado de equilibrio. La gabapentina solo se elimina por excreción renal. No existe evidencia de que ocurra metabolismo en el hombre. La gabapentina no induce las enzimas oxidadas de función mixta hepáticas, responsables del metabolismo de los medicamentos.

En pacientes ancianos y en pacientes con función hepática insuficiente, la depuración (clearance) plasmática de la gabapentina está disminuida. 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 desde el plasma por hemodiálisis. Se recomienda el ajuste de la dosis 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 insuficiencia renal que presentan dolor neuropático o epilepsia y Ajustes de dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis).

La farmacocinética de gabapentina en niños se determinó en 24 sujetos sanos entre las edades de 4 y 12 años. En general, las concentraciones de gabapentina en plasma en niños son similares a las de los adultos. En un estudio farmacocinético en 24 lactantes y niños sanos, los pacientes pediátricos de entre 1 y 48 meses de edad tuvieron una exposición aproximadamente un 30% menor (ABC) que la observada en pacientes pediátricos mayores de 5 años de edad; la C_{max} fue menor y el aclaramiento por peso corporal fue mayor en lactantes y niños pequeños.

5.3 Información de Seguridad Preclínica

Carcinogénesis

La gabapentina se administró en la dieta a ratones en 200, 600 y 2000 mg/kg/día y a ratas en 250, 1000 y 2000 mg/kg/día por 2 años. Solamente en las ratas macho y con las dosis más altas, se determinó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas. Las concentraciones pico plasmáticas del fármaco en las ratas que recibieron 2000 mg/kg/día fueron 10 veces más altas, que las concentraciones plasmáticas en humanos que reciben a 3600 mg/día. Dichos tumores de las células acinares pancreáticas encontrados en las ratas macho resultaron malignidades de grado bajo las cuales, no afectaron la supervivencia, no hicieron metástasis ni invadieron tejidos circundantes y eran similares a los observados en controles concurrentes. La relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho para el riesgo carcinogénico en seres humanos no está clara.

Mutagénesis

La gabapentina no demostró ningún potencial genotóxico. No fue mutagénica in vitro en estudios estándares usando células bacterianas o mamíferas. La gabapentina no indujo in vivo o in vivo aberraciones cromosómicas estructurales en células mamíferas y tampoco indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea del hámster.

Detiories de la Fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas, en dosis de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis diaria máxima humana sobre una base de mg/m²).

Teratogénesis

La gabapentina no aumentó, en comparación con los controles, la incidencia de malformaciones en la descendencia de ratones, ratas o conejos en dosis de hasta 50, 30 y 25 veces, respectivamente, la dosis diaria humana de 3600 mg (4, 5 u 8 veces, respectivamente, la dosis diaria humana en una base de mg/m²). La gabapentina indujo osteificación demorada en el cráneo, vértebras, extremidades anteriores y posteriores en roedores, indicativo de retardo en el crecimiento fetal. Esos efectos aparecieron cuando ratones preñados recibieron dosis orales de 1000 o 3000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas recibiendo 2000 mg/kg/día antes de y durante el apareamiento y hasta la gestación. Dichas dosis representan aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg en una base de mg/m².

No se observaron efectos en ratones preñados que recibieron 500 mg/kg/día (aproximadamente mitad de la dosis diaria humana en una base de mg/m²). Se observó mayor incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas que recibieron 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general; 1.500 mg/kg/día en un estudio teratológico; y 500, 1000 y 2000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. Se desconoce la significación de estos hallazgos, pero ellos han sido asociados con un desarrollo demorado. Estas dosis también son de aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg sobre una base de mg/m².

En un estudio teratológico en conejos, hubo una mayor incidencia de pérdida fetal post-implantación, que se manifestó en conejos hembras, administrando 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan aproximadamente 1/4 a 8 veces la dosis diaria humana de 3600 mg en una base de mg/m².

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada cápsula también contiene lactosa monohidratada, almidón de maíz y talco.

6.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida.

6.3 Periodo de Validez

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Presentaciones comerciales:

Caja x 1 blister x 15 cápsulas + inserto

Caja x 3 blísters x 10 cápsulas c/u + inserto

Caja x 2 blísters x 10 cápsulas c/u + inserto

Muestra médica (NEURONTIN® 400 mg): Caja x 1 blister x 3 cápsulas + inserto

6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

Ninguna.

Fabricado por: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja – Puerto Rico.

Importado y distribuido por: Aspenfarma S.A. Quito – Ecuador

LLD. ECV. CDSV21.0_02Jun2022_v1

Versión: Mar-2024