

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gabapentina TecniGen 600 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 600 mg de gabapentina.

Gabapentina TecniGen 800 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 800 mg de gabapentina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos recubiertos blancos, elípticos y convexos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Gabapentina está indicada en terapia adyuvante en el tratamiento de crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños a partir de los 6 años (ver sección 5.1)

Gabapentina está indicada en monoterapia en el tratamiento de crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

Tratamiento del dolor neuropático periférico

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para todas las indicaciones se recomienda seguir un esquema de escalonado de dosis para iniciar el tratamiento como se describe en la tabla 1, que se recomienda para adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Las instrucciones para niños menores de 12 años se proporcionan en un epígrafe separado más adelante en esta sección.

| |
|---------------------------------------|
| Tabla 1 |
| ESQUEMA DE DOSIS – ESCALONADO 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 habitual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con gabapentina se recomienda que se haga de forma gradual en un período mínimo de 1 semana independientemente de la indicación.

Epilepsia

La epilepsia normalmente requiere un tratamiento a largo plazo. La dosis la determinará el médico mediante un escalonado de acuerdo a la tolerancia y eficacia individuales.

Adultos y adolescentes:

En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg/día. El tratamiento puede iniciarse mediante el escalonado de dosis descrito en la Tabla 1 ó administrando 300 mg tres veces al día (TVD) en el Día 1. Posteriormente, en base a la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Para algunos pacientes puede ser apropiado un escalonado de dosis más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/kg es una semana, para alcanzar 2400 mg/día es de un total de dos semanas y para alcanzar 3600 mg/día es de un total de 3 semanas. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis unitarias y el intervalo entre dosis no debe exceder las 12 horas para prevenir convulsiones.

Población pediátrica (niños de 6 años en adelante):

La dosis inicial es de 10 a 15 mg/kg/día y la dosis eficaz se alcanza mediante escalonado durante un periodo de aproximadamente tres días. La dosis eficaz de gabapentina en niños a partir de los 6 años es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis de hasta 50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio 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 el tratamiento. Además, gabapentina puede utilizarse en combinación con otros medicamentos antiepilépticos sin tener influencia sobre la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de otros medicamentos antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico:

Adultos:

El tratamiento puede iniciarse mediante el escalonado de dosis descrito en la Tabla 1. Alternativamente, 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 aumentarse en 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/. Para algunos pacientes puede ser apropiado un escalonado de dosis más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/kg es de una semana, para alcanzar 2400 mg/día es de un total de dos semanas y para alcanzar 3600 mg/día es de un total de 3 semanas.

En el tratamiento del dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post herpética, no se ha examinado la eficacia y la seguridad en estudios clínicos para periodos de tratamiento superiores a 5 meses. Si un paciente requiere una administración superior a 5 meses para el tratamiento del

dolor neuropático periférico, el médico deberá analizar el estado del paciente y determinar la necesidad de un tratamiento adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones:

En pacientes con salud pobre en general; por ejemplo, bajo peso corporal, tras un trasplante de órgano, etc., la dosis debe escalonarse más lentamente, incluso utilizando concentraciones de dosis más pequeñas o intervalos más largos entre los aumentos de dosis.

Uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años):

Los pacientes ancianos pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal con la edad (ver Tabla 2). En pacientes ancianos pueden ser más frecuentes efectos como somnolencia, edema periférico o astenia.

Uso en pacientes con la función renal alterada:

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

| Tabla 2 | |
|--|--|
| Dosis de Gabapentina en Adultos En Base a su Función Renal | |
| Función Renal Aclaramiento de Creatinina (ml/min) | Rango de la Dosis Diaria Total ^a (mg/día) |
| ≥ 80 | 900-3600 |
| 50-79 | 600-1800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150 ^b -600 |
| <15 ^c | 150 ^b -300 |

^a La dosis diaria total debe administrarse dividida en tres veces al día. Las dosis reducidas son para pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).

^b Deben administrarse 300 mg en días alternos.

^c Para pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min, la dosis diaria debe reducirse en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben tomar la mitad de la dosis diaria que toman los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min).

Uso en pacientes sometidos a hemodiálisis:

Para los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que no hayan sido nunca 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 sin diálisis, no debe haber tratamiento con gabapentina.

Para pacientes con deterioro de la función renal y sometidos a hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe seguir las recomendaciones de la Tabla 2. Además de 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 debe tragarse entera con suficiente cantidad de líquidos (por ej. con 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

Anafilaxia

La gabapentina puede producir anafilaxia. Los signos y síntomas en los casos notificados incluyen dificultad para respirar, hinchazón de los labios, la garganta y la lengua, e hipotensión que requieren un tratamiento de emergencia. Se debe advertir a los pacientes que interrumpan el tratamiento con gabapentina y busquen asistencia médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxia.

Ideación y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de ideación suicida y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos 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 esta razón, se debe supervisar cuidadosamente a los pacientes durante el tratamiento en cuanto a la aparición de signos de ideación o comportamiento suicida y debe considerarse el tratamiento apropiado. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados sobre la necesidad de vigilar la aparición de cualquier conducta o pensamientos suicidas

Pancreatitis aguda

Si un paciente en tratamiento con gabapentina desarrolla pancreatitis aguda, debe considerarse la interrupción del tratamiento con gabapentina (ver sección 4.8)

Convulsiones

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 epileptico (ver sección 4.2)

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de los ataques o la aparición de nuevos tipos de ataques con gabapentina.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, el intento de retirar el tratamiento antiepiléptico concomitante en pacientes refractarios tratados con más de un antiepiléptico, para conseguir el tratamiento en monoterapia con gabapentina, ha tenido un índice de éxito bajo.

Gabapentina no se considera efectiva frente a ataques primarios generalizados, como ausencias y puede agravar estos ataques en algunos pacientes. Por tanto, gabapentina debe ser usada con precaución en pacientes con ataques mixtos incluido ausencias.

El tratamiento con gabapentina se ha asociado con mareo y somnolencia, lo cuál puede aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas).

Ha habido informes post-comercialización de confusión, pérdida de consciencia y deterioro mental. Por ello, se debe advertir a los pacientes que tengan precaución hasta no estar familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Uso concomitante con opioides

Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides deben observarse estrechamente para ver signos de depresión del sistema nervioso central (CNS), tales como somnolencia, sedación y depresión respiratoria. Los pacientes que utilizan gabapentina y morfina de forma concomitante pueden experimentar aumentos en las concentraciones de gabapentina. La dosis de gabapentina o de opioides se deben reducir de forma adecuada (ver sección 4.5).

Depresión respiratoria

La gabapentina se ha asociado a depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia 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 ancianos (mayores de 65 años)

No ha habido estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes mayores de 65 años. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, apareció somnolencia, edema periférico y astenia en un porcentaje algo mayor en este tipo de pacientes, frente a pacientes más jóvenes. A parte de estos hechos, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican un perfil de acontecimientos adversos diferente del observado en pacientes jóvenes.

Población pediátrica

No se han estudiado adecuadamente los efectos a largo plazo (más de 36 semanas) de gabapentina sobre el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo de niños y adolescentes. Los beneficios de un tratamiento prolongado deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales de este tipo de tratamiento.

Abuso y dependencia

Se ha informado de casos de abuso y dependencia en la post-comercialización. Se debe evaluar detenidamente a los pacientes para ver si ha habido historia de abuso de medicamentos y en ese caso observarlos para posibles casos de abuso de gabapentina, ej, conducta de búsqueda de drogas, escalado de dosis, desarrollo de tolerancia.

Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS)

Se reportaron reacciones sistémicas de hipersensibilidad severas, que pueden poner en peligro la vida del paciente, tales como Erupción por Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS), en pacientes bajo tratamiento con antiepilépticos como gabapentina (ver sección 4.8).

Es importante resaltar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, incluso cuando la erupción no es evidente. Si aparecen tales signos y síntomas, el

paciente tiene que ser evaluado inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento con gabapentina si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Ensayos de laboratorio

Pueden obtenerse falsos positivos en la lectura de la determinación semicuantitativa de las proteínas totales en orina mediante el ensayo dipstick. Por ello, se recomienda realizar esta determinación frente a otro ensayo analítico diferente, como el método Biuret, turbidimétrico o de tiras, método dye-binding, o utilizar estas técnicas como alternativas a la primera.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay informes de casos, tanto espontáneos como en la literatura, de depresión respiratoria y/o sedación asociada con el uso de gabapentina y opioides. En algunos de estos informes, los autores consideraron que combinar gabapentina y opiodes es un asunto de especial interés en pacientes de edad.

En un estudio en voluntarios sanos (N=12) a los que se les administró una cápsula de liberación controlada con 60 mg de morfina 2 horas antes de una cápsula con 600 mg de gabapentina, el AUC de gabapentina aumento en un 44% en comparación con la gabapentina administrada sin morfina. Por ello, los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente observados para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria debiendo reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o la de opioides.

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

La farmacocinética en el estado de equilibrio es similar para sujetos sanos y para pacientes con epilepsia en tratamiento con medicamentos antiepilépticos.

La administración conjunta 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 administración conjunta 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.

El ligero descenso en la excreción renal de gabapentina observado cuando se administra conjuntamente con cimetidina, que no se espera tenga importancia clínica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de defectos congénitos aumenta de 2 a 3 veces en la descendencia de madres tratadas con un medicamento antiepiléptico. Los defectos notificados con más frecuencia son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con varios medicamentos antiepilépticos se asocia a un mayor riesgo de aparición de malformaciones frente a la monoterapia, por lo que se recomienda que se utilice la monoterapia siempre que sea posible. Debe asesorarse a las mujeres que

puedan estar embarazadas o en edad fértil y debe revisarse la necesidad de un tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No se debe interrumpir el tratamiento de manera brusca, ya que puede originar ataques que podrían tener graves consecuencias para la madre y el niño. Raramente se ha observado un retraso en el desarrollo de niños de madres con epilepsia. No es posible diferenciar si el retraso del desarrollo es debido a causas genéticas, factores sociales, la epilepsia materna o el tratamiento antiepiléptico.

Riesgo relacionado con gabapentina

No hay datos adecuados del uso de gabapentina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Gabapentina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

No se puede concluir si gabapentina se asocia con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas si se toma 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 en madres lactantes, si los beneficios superan claramente los riesgos.

Fertilidad

No se han hecho estudios sobre fertilidad en animales (ver sección 5.3)

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gabapentina tiene una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. Gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas, aun siendo leves o moderadas, pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria. Esto ocurre principalmente al inicio del tratamiento y tras los aumentos de dosis.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos realizados en epilepsia (tanto en tratamiento combinado como en monoterapia) y en dolor neuropático, se presentan en una única lista clasificada por sistema y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$)

Cuando una reacción adversa se ha observado a diferentes frecuencias en los ensayos clínicos, se asigna a la mayor frecuencia notificada.

Otras reacciones notificadas durante la experiencia post-comercialización han sido incluidas en cursiva en la siguiente lista como frecuencia "No conocida" (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

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

| Sistema Corporal | Reacciones Adversas |
|--|---|
| Infecciones e infestaciones | |
| Muy frecuentes | Infección viral |
| Frecuentes | neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Frecuentes: | leucopenia |
| No conocida: | trombocitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Poco frecuentes: | reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria). |
| No conocida: | síndrome de hipersensibilidad, reacción sistémica de manifestación variable que pueden incluir fiebre, erupción, hepatitis, linfadenopatía, eosinofilia y algunas veces otros signos y síntomas Anafilaxia |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuentes: | anorexia, aumento del apetito. |
| Poco frecuentes: | Hiperglucemia (mayormente observada en pacientes con diabetes) |
| Raras: | Hipoglucemia (mayormente observada en pacientes con diabetes) |
| No conocidas: | Hiponatremia |
| Trastornos psiquiátricos | |
| Frecuentes: | hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamientos anormales |
| Poco frecuente | agitación |
| No conocida: | alucinaciones |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Muy frecuentes: | somnolencia, mareos, ataxia. |
| Frecuentes: | convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, disminución o ausencia de reflejos. |
| Poco frecuentes: | hipocinesia, deterioro mental |
| Raras: | Pérdida de consciencia |
| No conocida: | otros trastornos del movimiento (como coreoatetosis, discinesia y distonía) |
| Trastornos oculares | |
| Frecuentes: | trastornos de la visión, como ambliopía y diplopía |
| Trastornos del oído y del laberinto: | |

| | |
|--|--|
| Frecuentes: | vértigo |
| No conocida: | Tinnitus |
| Trastornos cardíacos | |
| No conocida: | palpitaciones |
| Trastornos vasculares | |
| Frecuentes: | hipertensión, vasodilatación |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | |
| Frecuentes: | disnea, bronquitis, faringitis, resfriado, rinitis. |
| Raras | depresión respiratoria. |
| Trastornos gastrointestinales | |
| Frecuentes: | vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta, flatulencia |
| Poco frecuentes | disfagia |
| No conocida: | pancreatitis |
| Trastornos hepato biliares | |
| 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. |
| No conocida: | Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4). |
| Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos | |
| Frecuentes: | artralgia, mialgia, dolor de espalda, tirones. |
| No conocida: | rabdomiolisis, mioclono |
| Trastornos renales y urinarios | |
| No conocida: | fracaso renal agudo, incontinencia |
| Trastornos del sistema reproductor y de la mama | |
| Frecuentes: | Impotencia |
| No conocida: | hipertrofia mamaria, ginecomastia, disfunción sexual (incluyendo cambios en la libido, trastornos de eyaculación y anorgasmia) |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | |
| Muy frecuentes: | fatiga, fiebre |
| Frecuentes: | edema periférico, anomalías en el caminar, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal. |

| | |
|--|--|
| Poco frecuentes: | edema generalizado, caídas |
| No conocida: | reacciones de retirada (principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), dolor en el pecho. |
| Exploraciones complementarias | |
| Frecuentes: | recuento de leucocitos disminuido, ganancia de peso. |
| Raras: | aumento en los valores de bilirrubina y de los análisis de función hepática SGOT (AST), SGPT (ALT) |
| No conocidas: | aumento de la creatinina fosfocinasa en sangre. |
| Lesiones traumáticas e intoxicaciones | |
| Frecuentes: | lesiones accidentales. fractura, abrasión |
| Poco frecuentes | caídas |

Se han notificado casos de pancreatitis aguda con el tratamiento con gabapentina. La causalidad con gabapentina no es 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.

Población pediátrica

Las infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis se notificaron solamente en los ensayos clínicos con niños.

Además, en los ensayos clínicos con niños se notificaron 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 que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye mareo, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, pérdida de consciencia, 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.

Las sobredosis de gabapentina, particularmente en combinación con otros medicamentos depresores del SNC, puede dar lugar al coma.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior 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 ninguna dosis letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8.000 mg/kg.

Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad para respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiepilépticos. Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12

Mecanismo de acción

Gabapentina entra rápidamente al cerebro y previene las convulsiones en numerosos modelos animales de epilepsia. Gabapentina no posee afinidad por otros receptores GABAA o GABAB ni altera el metabolismo de GABA. No se une a otros receptores de neurotransmisores del cerebro y no interacciona con los canales de sodio. Gabapentina se une con alta afinidad a la sub-unidad $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) de los canales de calcio voltage –dependientes y se ha propuesto que los efectos anti-convulsivos de gabapentina en los animales se debe a su unión a la sub-unidad $\alpha 2\delta$. Un amplio panel de selección no sugiere ninguna otra diana del medicamento que $\alpha 2\delta$.

A partir de distintos modelos pre-clínicos se ha puesto en evidencia que la actividad farmacológica de gabapentina puede estar mediada por la unión a $\alpha 2\delta$ mediante una reducción de la liberación de neurotransmisores excitatorios en regiones del sistema nervioso central. Dicha actividad puede ser la base de la actividad anticonvulsiva de gabapentina. La relevancia de estas acciones de gabapentina para los efectos de anticonvulsivantes en los seres humanos todavía debe determinarse.

Gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos de dolor en animales. La unión específica de la gabapentina a la subunidad $\alpha 2\delta$ se propone como resultado de varias acciones diferentes que pueden ser responsables de la actividad analgésica en modelos animales. Las actividades analgésicas de gabapentina pueden ocurrir en la médula espinal, así como en los centros cerebrales más altos a través de interacciones con vías inhibitorias descendente del dolor. La importancia de estas propiedades pre-clínicas sobre la acción clínica en humanos es desconocida.

Eficacia y seguridad clínica

Un ensayo clínico en el tratamiento conjunto de ataques parciales en sujetos pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, mostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en el 50% de los respondedores a favor del grupo del grupo de gabapentina, en comparación con el grupo placebo. El análisis adicional post-hoc de los porcentajes de respondedores por rango de edad no reveló ningún efecto estadísticamente significativo sobre la edad, ni como variable continua ni como dicotómica (grupos de edad de 3-5 y 6-12).

Los datos de este análisis adicional post-hoc se resumen en la siguiente tabla:

| Respuesta ($\geq 50\%$ mejoría) por tratamiento y Edad en población MITT* | | | |
|---|----------------|--------------------|----------------|
| Categoría de edad | Placebo | Gabapentina | Valor 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 para el momento inicial como durante las fases de doble ciego.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de gabapentina se observan a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad de gabapentina (fracción de dosis absorbida) tiende a disminuir al aumentar la dosis. La biodisponibilidad absoluta de una cápsula de 300 mg. Los alimentos, incluyendo una dieta rica en grasas, no afectan la farmacocinética de gabapentina. La farmacocinética de gabapentina no resulta 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 su seguridad o eficacia. En la Tabla 3 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

TABLA 3.

Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Medios (%RSD) en el Equilibrio Tras la Administración cada 8 Horas

| Parámetro farmacocinético | 300 mg | | 400 mg | | 800 mg | |
|---------------------------|---------|------|----------|------|----------|------|
| | (N = 7) | | (N = 14) | | (N = 14) | |
| | media % | CV | media % | CV | media % | CV |
| Cmax (µg/ml) | 4.02 | (24) | 5.74 | (38) | 8.71 | (29) |
| tmax (hr) | 2.7 | (18) | 2.1 | (54) | 1.6 | (76) |
| T1/2 (hr) | 5.2 | (12) | 10.8 | (89) | 10.6 | (41) |
| AUC (0-8) µg•hr/ml | 24.8 | (24) | 34.5 | (34) | 51.4 | (27) |
| Ae% (%) | NA | NA | 47.2 | (25) | 34.4 | (37) |

Cmax = Concentración máxima en el equilibrio

Tmax = Tiempo para alcanzar la Cmax

T1/2 = Semivida de eliminación

AUC(0-8) = Área bajo la curva en el estado de equilibrio desde 0 hasta 8 horas tras la dosis.

Ae% = Porcentaje de dosis excretado en orina de forma inalterada desde 0 hasta 8 horas tras la dosis.

NA = No disponible

Distribución

Gabapentina no se une a 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 está presente en la leche materna de las madres lactantes.

Metabolismo o 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 fármacos.

Eliminación

Gabapentina se elimina únicamente por excreción renal. La semivida de eliminación es independiente de la dosis y oscila de 5 a 7 horas.

En pacientes ancianos, y en aquellos con alteración de la función 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 alterada o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2).

Se estudió la farmacocinética de gabapentina en 50 niños voluntarios sanos de edades entre 1 mes y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños mayores de 5 años 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 pediátricos sanos con edades entre 1 mes y 48 meses, se han observado un 30% de exposición (AUC) inferior, una C_{max} inferior y un alto aclaramiento por peso corporal en comparación con los datos disponibles de niños mayores de 5 años.

Linealidad/ No linealidad

La biodisponibilidad de gabapentina (fracción de dosis absorbida) tiende a disminuir al aumentar la dosis, lo que indica una farmacocinética no lineal en lo que se refiere a parámetros que incluyen el valor de biodisponibilidad (F), como Ae%, Cl/F, Vd/F. La farmacocinética de eliminación, (parámetros farmacocinéticos que no incluyen F, como Cl_r y T_{1/2}), describe un modelo lineal. Las concentraciones de gabapentina en el equilibrio son predecibles a partir de datos de dosis únicas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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 solo 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.

Mutagénesis

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.

Alteraciones en la fertilidad

No se han observado efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas a dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente cinco veces la dosis máxima diaria en humanos sobre una base de área de superficie corporal en mg/m²)

Teratogénesis

Gabapentina no aumenta la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles, en la 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 (4, 5 y 8 veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos en una base de mg/m²)

Gabapentina indujo osificación retrasada en cráneo y vértebras anteriores y posteriores en roedores, indicativo del retardo en el crecimiento fetal. Estos efectos aparecieron cuando ratones preñados recibieron dosis orales de 1.000 ó 3.000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas que recibieron 500, 1.000 ó 2.000 mg/kg antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis humana de 3.600 mg en una base de mg/m².

No se observaron efectos en ratones preñados a la dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana en una base de mg/m²).

Se observó un aumento en la incidencia de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas a las que se les había administrado una dosis de 2.000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general; 1.500 mg/kg/día en un estudio teratológico y 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio peri y postnatal. El significado en estos hallazgos es desconocido, pero se han asociado con un retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis humana de 3.600 mg en una base de mg/m².

En un estudio teratológico en ratones, se produjo un aumento en la incidencia de pérdida fetal postimplantación a 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 humana de 3.600 mg en una base de mg/m².

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Povidona K-90

Crospovidona

Poloxamer 407

Estearato magnésico

Recubrimiento:

Opadry 20A28569 (Hidroxipropilcelulosa talco)

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. Para proteger de la luz y la humedad, conservar en el envase original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película están envasados en Blister de PVC/PVDC/Aluminio Blister de OPA/Aluminio

Cada envase contiene 10, 50, 60, 90 ó 100 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tecnimed España Industria Farmacéutica, S.A.

Avda. de Bruselas, 13, 3º D. Edificio América. Polígono Arroyo de la Vega,
28108 Alcobendas (Madrid). ESPAÑA

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gabapentina TecniGen 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70431

Gabapentina TecniGen 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 70436

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

Febrero de 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2017