

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina 300 mg Tableta

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada tableta contiene:

Gabapentina 300 mg

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Tableta

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones terapéuticas

Gabapentina 300 mg Tableta está indicada para el tratamiento de la neuralgia postherpética.

Gabapentina 300 mg Tableta no es sustituible por otros productos de gabapentina debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos que afectan a la frecuencia de administración.

4.2. Dosis y vía de administración

Dosis

Neuralgia postherpética

No utilice gabapentina como sustituto de otros productos de gabapentina.

Ajuste la dosis de gabapentina a una dosis de 1.800 mg por vía oral una vez al día con la cena.

Las tabletas de gabapentina deben tragarse enteros. No parta, triture ni mastique las tabletas.

Si se reduce, interrumpe o sustituye la dosis de gabapentina por un medicamento alternativo, debe hacerse gradualmente durante un mínimo de una semana o más (a discreción del médico que prescribe).

En adultos con neuralgia postherpética, el tratamiento con gabapentina debe iniciarse y ajustarse como se indica a continuación:

Tabla 1: Programa de ajuste de dosis recomendado para gabapentina

	Día 1	Día 2	Días 3 - 6	Días 7 - 10	Días 11 - 14	Día 15
Dosis diaria	300 mg	600 mg	900 mg	1.200 mg	1.500 mg	1.800 mg

Pacientes con insuficiencia renal

En pacientes con función renal estable, el aclaramiento de creatinina (C_{cr}) puede estimarse con bastante precisión utilizando la ecuación de Cockcroft y Gault:

Para mujeres $C_{cr} = (0.85)(140 - \text{edad})(\text{peso}) / [(72)(S_{cr})]$

Para hombres $C_{cr} = (140 - \text{edad})(\text{peso}) / [(72)(S_{cr})]$

Donde la edad se expresa en años, el peso en kilogramos y S_{cr} es la creatinina sérica en mg/dL. La dosis de gabapentina debe ajustarse en pacientes con función renal reducida, según la Tabla 2.

Los pacientes con función renal reducida deben iniciar el tratamiento con Gabapentina 300 mg Tableta a una dosis diaria de 300 mg. Gabapentina debe ajustarse siguiendo el esquema que se describe en la Tabla 1. La dosificación diaria en pacientes con función renal reducida debe individualizarse en función de la tolerabilidad y el beneficio clínico deseado.

Tabla 2: Dosificación de Gabapentina 300 mg Tableta según la función renal

Dosis una vez al día

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis de gabapentina tableta (una vez al día con la cena)
≥ 60	1.800 mg
30 - 60	600 mg a 1.800 mg
< 30	Gabapentina 300 mg Tableta no debe administrarse
Pacientes que reciben hemodiálisis	Gabapentina 300 mg Tableta no debe administrarse

Vía de administración

Vía Oral

4.3. Contraindicaciones

Gabapentina 300 mg Tableta está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad demostrada al medicamento o alguno de sus excipientes.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Gabapentina 300 mg Tableta no es sustituible por otros productos de gabapentina debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos que afectan a la frecuencia de administración.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de gabapentina en pacientes con epilepsia.

Precauciones

4.4.1. Comportamiento e ideas suicidas

Los medicamentos antiepilépticos (MAE), incluyendo gabapentina, el principio activo de Gabapentina 300 mg Tableta, aumentan el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas en pacientes que toman estos medicamentos por cualquier indicación. También se han notificado comportamientos e ideas suicidas en pacientes tras la interrupción del tratamiento con gabapentina, *ver sección 4.4.3*. Los pacientes tratados con cualquier MAE para cualquier indicación deben ser monitorizados para detectar la aparición o empeoramiento de depresión, pensamientos o comportamiento suicida y/o cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o comportamiento.

Los análisis agrupados de 199 ensayos clínicos controlados con placebo (monoterapia y terapia adyuvante) de 11 medicamentos antiepilépticos diferentes mostraron que los pacientes asignados aleatoriamente a uno de los MAE tenían aproximadamente el doble de riesgo (riesgo relativo ajustado: 1.8; IC del 95%: 1.2; 2.7) de ideación o comportamiento suicida en comparación con los pacientes asignados aleatoriamente a placebo. En estos ensayos, con una duración media del tratamiento de 12 semanas, la tasa de incidencia estimada de ideación o comportamiento suicida entre los 27.863 pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos fue del 0.43%, frente al 0.24% entre los 16.029 pacientes tratados con placebo, lo que representa un aumento de aproximadamente un caso de ideación o comportamientos suicidas por cada 530 pacientes tratados.

Hubo cuatro suicidios en pacientes tratados con medicamento en los ensayos y ninguno en pacientes tratados con placebo, pero el número es demasiado pequeño para permitir cualquier conclusión sobre el efecto del medicamento en el suicidio.

El aumento del riesgo de pensamientos o conductas suicidas con los medicamentos antiepilépticos se observó ya una semana después de iniciar el tratamiento farmacológico con medicamentos antiepilépticos y persistió durante la duración del tratamiento evaluado. Debido a que la mayoría de los ensayos incluidos en el análisis no se extendieron más allá de las 24 semanas, no se pudo evaluar el riesgo de pensamientos o conductas suicidas más allá de las 24 semanas.

El riesgo de pensamientos o conductas suicidas fue generalmente consistente entre los medicamentos incluidos en los datos analizados. El hallazgo de un mayor riesgo con los medicamentos antiepilépticos de diversos mecanismos de acción y a través de una gama de indicaciones sugiere que el riesgo se aplica a todos los medicamentos antiepilépticos utilizados para cualquier indicación. El riesgo no varió sustancialmente según la edad (de 5 a 100 años) en los ensayos clínicos analizados. La tabla 3 muestra el riesgo absoluto y relativo por indicación para todos los medicamentos antiepilépticos evaluados.

Tabla 3: Riesgo por indicación de los medicamentos antiepilépticos (incluida la gabapentina, el principio activo de la Gabapentina 300 mg Tableta) en el análisis agrupado.

Indicación	Pacientes con placebo que sufrieron eventos por cada 1000 pacientes	Pacientes tratados medicamentos con eventos por cada 1000 pacientes	Riesgo relativo: Incidencia de eventos en pacientes tratados con medicamentos/Incidencia en pacientes tratados con placebo	Diferencia de riesgo: Pacientes con eventos adicionales por cada 1000 pacientes
Epilepsia	1.0	3.4	3.5	2.4
Psiquiatría	5.7	8.5	1.5	2.9

Otros	1.0	1.8	1.9	0.9
Total	2.4	4.3	1.8	1.9

El riesgo relativo de pensamientos o conductas suicidas fue mayor en los ensayos clínicos para la epilepsia que en los ensayos clínicos para enfermedades psiquiátricas o de otro tipo, pero las diferencias de riesgo absoluto fueron similares para las indicaciones de epilepsia y psiquiátricas.

Cualquiera que considere prescribir gabapentina debe sopesar el riesgo de pensamientos o comportamientos suicidas con el riesgo de una enfermedad no tratada. La epilepsia y muchas otras enfermedades para las que se prescriben productos que contienen componentes activos que son medicamentos antiepilépticos (como la gabapentina, el principio activo de Gabapentina 300 mg Tableta) se asocian a su vez con morbilidad y mortalidad y con un mayor riesgo de pensamientos y conductas suicidas. En caso de que surjan pensamientos y conductas suicidas durante el tratamiento, el médico debe considerar si la aparición de estos síntomas en un paciente determinado puede estar relacionada con la enfermedad que se está tratando.

Los pacientes, sus cuidadores y familiares deben ser informados de que Gabapentina 300 mg Tableta contiene gabapentina, que también se utiliza para tratar la epilepsia, y que los medicamentos antiepilépticos aumentan el riesgo de pensamientos y conductas suicidas, y deben ser advertidos de la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los signos y síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en el estado de ánimo o el comportamiento, o la aparición de pensamientos o conductas suicidas, o pensamientos sobre autolesiones. Los comportamientos preocupantes deben comunicarse inmediatamente al profesional de la salud.

4.4.2. Aumento del riesgo de reacciones adversas con la interrupción brusca o rápida

Tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con gabapentina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. También se han notificado comportamientos e ideas suicidas en pacientes tras la interrupción del tratamiento con gabapentina *ver sección 4.4.1*. Si se interrumpe la administración de Gabapentina 300 mg Tableta, debe hacerse gradualmente durante un mínimo de 1 semana o más (a discreción del médico).

4.4.3. Depresión respiratoria

Existen pruebas procedentes de informes de casos, estudios en humanos y estudios en animales que asocian la gabapentina con una depresión respiratoria grave, potencialmente mortal o fatal cuando se administra conjuntamente con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides, o en el contexto de una insuficiencia respiratoria subyacente. Cuando se tome la decisión de co-prescribir gabapentina con otro depresor del SNC, particularmente un opioide, o de prescribir gabapentina a pacientes con insuficiencia respiratoria subyacente, monitorice a los pacientes para detectar síntomas de depresión respiratoria y sedación, y considere iniciar gabapentina a una dosis baja. El tratamiento de la depresión respiratoria puede incluir una observación, medidas de apoyo y reducción o retirada de los depresores del SNC (incluida gabapentina).

4.4.4. Potencial tumorigénico

En estudios preclínicos estándar de carcinogenicidad in vivo de por vida, se identificó una incidencia inesperadamente alta de adenocarcinomas acinares pancreáticos en ratas macho, pero no en ratas hembra. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

En ensayos clínicos de tratamiento con gabapentina para la epilepsia, que incluyeron 2.085 pacientes-año de exposición en pacientes mayores de 12 años, se notificaron nuevos tumores en 10 pacientes, y empeoramiento de tumores preexistentes en 11 pacientes, durante o en los 2 años siguientes a la interrupción del medicamento. Sin embargo, no se disponía de una población similar de pacientes no tratados con gabapentina que proporcionara información de fondo sobre la incidencia de tumores y la recurrencia para la comparación. Por lo tanto, se desconoce el efecto del tratamiento con gabapentina en la incidencia de nuevos tumores en humanos o recidiva de tumores diagnosticados previamente.

4.4.5. Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)/hipersensibilidad multiorgánica

Se han notificado reacciones medicamentosas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también conocidas como hipersensibilidad multiorgánica, en pacientes que toman antiepilépticos, incluida gabapentina. Algunos de estos acontecimientos han sido mortales o potencialmente mortales. El síndrome DRESS se presenta típicamente, aunque no de forma exclusiva, con fiebre, erupción cutánea y/o linfadenopatía en asociación con afectación de otros sistemas orgánicos, como hepatitis, nefritis, anomalías hematológicas, miocarditis o miositis que a veces se asemejan a una infección vírica aguda. A menudo se presenta eosinofilia. Dado que este trastorno es variable en su expresión, pueden estar implicados otros sistemas orgánicos no señalados aquí.

Es importante señalar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no sea evidente. Si se presentan tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Gabapentina 300 mg Tableta debe suspenderse si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

4.4.6. Pruebas de laboratorio

Los datos de los ensayos clínicos no indican que sea necesaria la monitorización rutinaria de los procedimientos de laboratorio clínico para el uso seguro de gabapentina. No se ha establecido el valor de monitorizar las concentraciones sanguíneas de gabapentina.

Uso en poblaciones específicas

Uso pediátrico

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de gabapentina en el tratamiento de la neuralgia postherpética en pacientes menores de 18 años.

Uso geriátrico

El número total de pacientes tratados con gabapentina en ensayos clínicos controlados en pacientes con neuralgia postherpética fue de 359, de los cuales el 63% tenía 65 años o más. Los tipos y la incidencia de acontecimientos adversos fueron similares en todos los grupos de edad, excepto en el caso del edema periférico, cuya incidencia tendió a aumentar con la edad.

Se sabe que gabapentina se excreta sustancialmente por el riñón. Debe reducirse la dosis de gabapentina en pacientes con función renal comprometida relacionada con la edad *ver sección 4.2 - Pacientes con insuficiencia renal*.

Deterioro hepático

Dado que gabapentina no se metaboliza, no se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Deterioro renal

Se sabe que gabapentina se excreta sustancialmente por el riñón. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada. Gabapentina no debe administrarse en pacientes con una CrCL entre 15 y 30 o en pacientes sometidos a hemodiálisis *ver sección 4.2 - Pacientes con insuficiencia renal*.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se realizaron estudios *in vitro* para investigar el potencial de la gabapentina para inhibir las principales enzimas del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A4) que median en el metabolismo de medicamentos y xenobióticos utilizando sustratos marcadores selectivos de isoformas y preparaciones microsomales de hígado humano. Sólo en la concentración más alta probada (171 mcg/mL; 1 mM) se observó un ligero grado de inhibición (14% a 30%) de la isoforma CYP2A6. No se observó inhibición de ninguna de las otras isoformas probadas en concentraciones de gabapentina de hasta 171 mcg/mL (aproximadamente 15 veces la C_{max} en 3.600 mg/día).

La gabapentina no se metaboliza de forma apreciable ni interfiere en el metabolismo de los medicamentos antiepilépticos comúnmente administrados.

Los datos de interacciones farmacológicas descritos en esta sección se obtuvieron a partir de estudios con adultos sanos y pacientes adultos con epilepsia.

Fenitoína

En un estudio con dosis única (400 mg) y dosis múltiples (400 mg tres veces al día) de gabapentina de liberación inmediata en pacientes epilépticos (N=8) mantenidos en monoterapia con fenitoína durante al menos 2 meses, gabapentina no tuvo efecto sobre las concentraciones plasmáticas mínimas en estado estacionario de fenitoína y la fenitoína no tuvo efecto sobre la farmacocinética de gabapentina.

Carbamazepina

La administración concomitante de gabapentina de liberación inmediata (400 mg tres veces al día; N=12) no afectó a las concentraciones plasmáticas mínimas estables de carbamazepina y carbamazepina 10, 11 epóxido. Asimismo, la farmacocinética de la gabapentina no se vio alterada por la administración de carbamazepina.

Ácido valproico

Las concentraciones séricas mínimas medias en estado estacionario de ácido valproico antes y durante la administración concomitante de gabapentina de liberación inmediata (400 mg tres veces al día; N=17) no fueron diferentes y los parámetros farmacocinéticos de la gabapentina tampoco se vieron afectados por el ácido valproico.

Fenobarbital

Las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos en estado estacionario para el fenobarbital o la gabapentina de liberación inmediata (300 mg tres veces al día; N=12) son idénticas tanto si los fármacos se administran solos como juntos.

Naproxeno

La administración conjunta de dosis únicas de naproxeno (250 mg) y gabapentina de liberación inmediata (125 mg) a 18 voluntarios aumentó la absorción de gabapentina entre un 12% y un 15%. La gabapentina de liberación inmediata no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética del naproxeno. Las dosis máximas son inferiores a las dosis terapéuticas de ambos medicamentos. Se desconoce el efecto de la coadministración de estos medicamentos en dosis terapéuticas.

Hidrocodona

La coadministración de gabapentina de liberación inmediata (125 mg y 500 mg) e hidrocodona (10 mg) redujo la C_{max} de la hidrocodona en un 3% y un 21%, respectivamente, y el AUC en un 4% y un 22%, respectivamente. Se desconoce el mecanismo de



esta interacción. Los valores de AUC de gabapentina aumentaron un 14%; se desconoce la magnitud de la interacción a otras dosis.

Morfina

Cuando se administró una dosis única (60 mg) de cápsulas de morfina de liberación controlada 2 horas antes de una dosis única (600 mg) de gabapentina de liberación inmediata en 12 voluntarios, los valores medios del AUC de gabapentina aumentaron un 44% en comparación con la gabapentina de liberación inmediata administrada sin morfina. La farmacocinética de la morfina no se vio afectada por la administración de gabapentina de liberación inmediata 2 horas después de la morfina. Se desconoce la magnitud de esta interacción a otras dosis.

Cimetidina

La cimetidina 300 mg disminuyó el aclaramiento oral aparente de gabapentina en un 14% y el aclaramiento de creatinina en un 10%. No se evaluó el efecto de la gabapentina de liberación inmediata sobre la cimetidina. No se espera que esta disminución sea clínicamente significativa.

Anticonceptivos orales

Gabapentina de liberación inmediata (400 mg tres veces al día) no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la noretindrona (2.5 mg) o el etinilestradiol (50 mcg) administrados como tableta única, excepto que la C_{max} de noretindrona aumentó un 13%. Esta interacción no se considera clínicamente significativa.

Antiácido (que contienen hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio)

Un antiácido que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio redujo la biodisponibilidad de la gabapentina de liberación inmediata en aproximadamente un 20%, pero sólo en un 5% cuando la gabapentina de liberación inmediata se tomó 2 horas después del antiácido. Se recomienda tomar gabapentina al menos 2 horas después de la administración del antiácido (que contiene hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio).

Probenecid

Los parámetros farmacocinéticos de la gabapentina de liberación inmediata fueron comparables con y sin probenecid, lo que indica que la gabapentina no sufre secreción tubular renal por la vía que es bloqueada por probenecid.

Interacciones entre el medicamento y las pruebas de laboratorio

Se notificaron lecturas falsas positivas con la prueba de tira reactiva para proteínas en orina cuando se añadió gabapentina a otros medicamentos antiepilépticos; por lo tanto, se recomienda el procedimiento más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico para determinar la presencia de proteínas en orina.

Abuso y dependencia de drogas

Sustancia controlada

Gabapentina 300 mg Tableta, no es una sustancia controlada.

Dependencia

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación fisiológica en respuesta al uso repetido de drogas, manifestado por signos y síntomas de abstinencia tras la interrupción brusca o una reducción significativa de la dosis de un medicamento.

Tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con gabapentina, se han observado síntomas de abstinencia en algunos pacientes. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, normalmente en 48 horas. En el contexto postcomercialización, las reacciones adversas notificadas han incluido, entre otras, convulsiones, depresión, ideación y comportamiento suicida, agitación, confusión, desorientación, síntomas psicóticos, ansiedad, insomnio, náuseas, dolor, sudoración, temblor, dolor de cabeza, mareos y malestar general. El potencial de abuso y dependencia de gabapentina no ha sido evaluado en estudios en humanos.

4.6. Embarazo y lactancia

Embarazo

Resumen de riesgos

Los datos disponibles de estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos publicados, y los informes de casos durante décadas de uso con gabapentina durante el embarazo no han identificado un riesgo asociado al medicamento de defectos congénitos importantes. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar el riesgo de aborto espontáneo y otros problemas maternos o fetales asociados al medicamento. En estudios no clínicos en ratones, ratas y conejos, la gabapentina fue tóxica para el desarrollo (aumento de las anomalías esqueléticas y viscerales del feto y aumento de la mortalidad embrionaria) cuando se administró a animales preñados a dosis similares a las utilizadas clínicamente (*ver Datos*).

Los datos posteriores a la comercialización sugieren que el uso prolongado de gabapentina con opioides cerca del parto puede aumentar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal en comparación con los opioides solos (*ver Consideraciones clínicas*). Aunque existe al menos un informe de síndrome de abstinencia neonatal en un lactante expuesto a gabapentina sola durante

el embarazo, no hay estudios epidemiológicos comparativos que evalúen esta asociación. Por lo tanto, se desconoce si la exposición a gabapentina sola al final del embarazo puede causar signos y síntomas de abstinencia.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para las poblaciones indicadas. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos a gabapentina en el útero durante un periodo prolongado de tiempo cuando también han estado expuestos a opiáceos cerca del parto. Los signos y síntomas de síndrome de abstinencia neonatal notificados incluyen taquipnea, vómitos, diarrea, hipertensión, irritabilidad, estornudos, mala alimentación, hiperactividad, patrón de sueño anormal y temblor. Los signos y síntomas notificados que también pueden estar relacionados con el síndrome de abstinencia incluyen la interposición lingual, movimientos oculares errantes mientras se está despierto, arqueamiento de la espalda y movimientos continuos de las extremidades. Observar a los neonatos expuestos a gabapentina y opioides para detectar signos y síntomas de abstinencia neonatal y tratarlos en consecuencia.

Datos

Datos en animales

Cuando ratones gestantes recibieron dosis orales de gabapentina (1.000 ó 3.000 mg/kg/día, aproximadamente de 3 a 8 veces la dosis máxima recomendada de 1.800 mg sobre una base de mg/m²) durante el periodo de organogénesis, se observó toxicidad embriofetal (aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas). El nivel sin efecto fue de 500 mg/kg/día, lo que representa aproximadamente la dosis humana máxima recomendada (DHMR) sobre una base de mg/m².

Cuando las ratas fueron dosificadas antes y durante el apareamiento, y a lo largo de la gestación, las crías de todos los grupos de dosis (500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día) resultaron afectadas. Estas dosis equivalen aproximadamente a 3 a 11 veces la DHMR sobre una base de mg/m². Hubo un aumento de la incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas en un estudio de fertilidad y rendimiento reproductivo general a 2.000 mg/kg/día sin efecto a 1.000 mg/kg/día, en un estudio teratológico a 1.500 mg/kg/día sin efecto a 300 mg/kg/día, y en un estudio perinatal y postnatal a todas las dosis estudiadas (500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día). Las dosis a las que se produjeron los efectos son aproximadamente de 3 a 11 veces la dosis máxima recomendada de 1.800 mg sobre una base de mg/m²; las dosis sin efectos fueron aproximadamente 5 veces (estudio de fertilidad y rendimiento reproductivo general) y aproximadamente iguales (estudio de teratogenicidad) a la DHMR sobre una base de mg/m². Aparte del hidrouréter y la hidronefrosis, cuyas etiologías no están claras, la incidencia de malformaciones no aumentó en comparación con los controles en la descendencia de ratones, ratas o conejos a los que se administraron dosis de hasta 8 veces (ratones), 10 veces (ratas) o 16 veces (conejos) la dosis diaria humana sobre una base de mg/m².

Cuando se trató a conejas preñadas con gabapentina durante el periodo de organogénesis, se observó un aumento de la mortalidad embriofetal con 60. 300 y 1.500 mg/kg/día (de 0.6 a 16 veces la DHMR sobre una base de mg/m²).

En un estudio publicado, se administró gabapentina (400 mg/kg/día) mediante inyección intraperitoneal a ratones neonatos durante la primera semana postnatal, un periodo de sinaptogénesis en roedores (correspondiente al último trimestre del embarazo en humanos). La gabapentina provocó una marcada disminución de la formación de sinapsis neuronales en cerebros de ratones intactos y una formación anormal de sinapsis neuronales en un modelo de ratón de reparación sináptica. Se ha demostrado in vitro que la gabapentina interfiere con la actividad de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio activados por voltaje, un receptor implicado en la sinaptogénesis neuronal. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Lactancia

Resumen de riesgos

La gabapentina está presente en la leche materna tras su administración oral. No se han descrito efectos adversos en el lactante. No existen datos sobre los efectos del medicamento en la producción de leche. Deben tenerse en cuenta los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de gabapentina por parte de la madre y cualquier efecto adverso potencial de gabapentina o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No maneje maquinaria pesada ni realice otras actividades peligrosas hasta que sepa cómo le afecta la gabapentina. La gabapentina puede ralentizar su capacidad de pensamiento y sus habilidades motoras.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se describen en otras secciones de la ficha técnica:

- Comportamiento e ideas suicidas *ver sección 4.4.1.*
- Mayor riesgo de reacciones adversas con la interrupción brusca o rápida del tratamiento *ver sección 4.4.2.*

- Depresión respiratoria *ver sección 4.4.3.*
- Potencial tumorigénico *ver sección 4.4.4.*
- Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos/hipersensibilidad multiorgánica *ver sección 4.4.5.*
- Pruebas de laboratorio *ver sección 4.4.6.*

Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Un total de 359 pacientes con dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética han recibido gabapentina en dosis de hasta 1.800 mg diarios durante estudios clínicos controlados con placebo. En los ensayos clínicos en pacientes con neuralgia postherpética, el 9.7% de los 359 pacientes tratados con gabapentina y el 6.9% de los 364 pacientes tratados con placebo interrumpieron prematuramente el tratamiento debido a reacciones adversas. En el grupo de tratamiento con gabapentina, el motivo más frecuente de interrupción debido a reacciones adversas fue el mareo. De los pacientes tratados con gabapentina que experimentaron reacciones adversas en los estudios clínicos, la mayoría de dichas reacciones adversas fueron "leves" o "moderadas".

La Tabla 4 enumera todas las reacciones adversas, independientemente de su causalidad, que se produjeron en al menos el 1% de los pacientes con dolor neuropático asociado a neuralgia postherpética en el grupo de gabapentina cuya incidencia fue mayor que en el grupo placebo.

Tabla 4: Incidencia de reacciones adversas emergentes del tratamiento en ensayos controlados de dolor neuropático asociado a neuralgia posherpética (acontecimientos en al menos el 1% de todos los pacientes tratados con gabapentina y más frecuentes que en el grupo placebo)

Sistema corporal – Término preferido	Gabapentina N=359%	Placebo N=364%
Trastornos del oído y del laberinto		
Vértigo	1.4	0.5
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	3.3	2.7
Boca seca	2.8	1.4
Estreñimiento	1.4	0.3
Dispepsia	1.4	0.8
Trastornos generales		
Edema periférico	3.9	0.3
Dolor	1.1	0.5
Infecciones e infestaciones		
Nasofaringitis	2.5	2.2
Infección urinaria	1.7	0.5
Investigaciones		
Aumento de peso	1.9	0.5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor en extremidad	1.9	0.5
Dolor de espalda	1.7	1.1
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	10.9	2.2
Somnolencia	4.5	2.7
Dolor de cabeza	4.2	4.1
Letargo	1.1	0.3

Además de las reacciones adversas notificadas en la tabla 4, durante el desarrollo clínico para el tratamiento de la neuralgia postherpética se notificaron las siguientes reacciones adversas con una relación incierta con gabapentina. Los acontecimientos que se produjeron en más del 1% de los pacientes, pero con igual o mayor frecuencia en los pacientes tratados con gabapentina que en el grupo placebo, incluyeron aumento de la presión arterial, estado confusional, gastroenteritis viral, herpes zóster, hipertensión, inflamación articular, deterioro de la memoria, náuseas, neumonía, pirexia, erupción cutánea, alergia estacional e infección de las vías respiratorias superiores.

Experiencia postcomercialización y otra experiencia con otras formulaciones de gabapentina

Además de las experiencias adversas comunicadas durante los ensayos clínicos de gabapentina, se han comunicado las siguientes experiencias adversas en pacientes que recibieron otras formulaciones de gabapentina comercializada. Estas experiencias adversas no se han enumerado anteriormente y los datos son insuficientes para apoyar una estimación de su incidencia o para establecer la casualidad. La lista está ordenada alfabéticamente: angioedema, fluctuación de la glucosa en sangre, aumento de las mamas, penfigoide bulloso, elevación de la creatina quinasa, elevación de las pruebas de función hepática, eritema multiforme, fiebre, hiponatremia, ictericia, trastorno del movimiento, síndrome de Stevens-Johnson.

Existen informes postcomercialización de síntomas de abstinencia tras la interrupción de la gabapentina.

Las reacciones adversas notificadas incluyen, entre otras, convulsiones, depresión, ideas y comportamiento suicida, agitación, confusión, desorientación, síntomas psicóticos, ansiedad, insomnio, náuseas, dolor, sudoración, temblor, dolor de cabeza, mareos y malestar general *ver sección 4.4.2*.

Existen informes postcomercialización de depresión respiratoria mortal o potencialmente mortal en pacientes que toman gabapentina con opioides u otros depresores del sistema nervioso central (SNC) o en el contexto de una insuficiencia respiratoria subyacente.

Notificación de sospechas de reacciones adversa

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia mediante el link: <https://vigiflow-eforms.who-umc.org/pe/sra>

4.9. Sobredosis

Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad respiratoria, ptosis, sedación, hipoactividad o excitación. Se han notificado casos de sobredosis oral aguda de gabapentina. Los síntomas incluyen visión doble, temblores, dificultad para hablar, somnolencia, alteración del estado mental, mareos, letargo y diarrea.

Se ha notificado depresión respiratoria fatal con sobredosis de gabapentina, sola y en combinación con otros depresores del sistema nervioso central (SNC).

La gabapentina puede eliminarse mediante hemodiálisis. Se ha realizado hemodiálisis en casos de sobredosis notificados, y puede estar indicada por el estado clínico del paciente o en pacientes con insuficiencia renal significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Se desconoce el mecanismo de acción por el que la gabapentina ejerce su acción analgésica, pero en modelos animales de analgesia, la gabapentina previene la alodinia (comportamiento relacionado con el dolor en respuesta a un estímulo normalmente inocuo) y la hiperalgesia (respuesta exagerada a estímulos dolorosos).

La gabapentina previene las respuestas relacionadas con el dolor en varios modelos de dolor neuropático en ratas y ratones (por ejemplo, modelos de ligadura del nervio espinal, modelo de lesión de la médula espinal, modelo de infección aguda por herpes zóster). La gabapentina también disminuye las respuestas relacionadas con el dolor tras la inflamación periférica (prueba de la almohadilla plantar de carragenina, fase tardía de la prueba de formulina), pero no altera los comportamientos inmediatos relacionados con el dolor (prueba del movimiento rápido de la cola en ratas, fase aguda de la almohadilla plantar con formulina). Se desconoce la relevancia de estos modelos para el dolor humano.

La gabapentina está estructuralmente relacionada con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico), pero no modifica la unión del radioligando GABAA o GABAB, no se convierte metabólicamente en GABA o en un agonista de GABA, y no es un inhibidor de la captación o degradación de GABA. En ensayos de unión de radioligandos a concentraciones de hasta 100 μM , la gabapentina no mostró afinidad por otros receptores, como los de benzodiazepinas, glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), quisqualato, kainato, glicina insensible a estricnina o sensible a estricnina; alfa 1, alfa 2 o beta adrenérgicos; adenosina A1 o A2; colinérgicos, muscarínicos o nicotínicos; dopamina D1 o D2; histamina H1; serotonina S1 o S2; opiáceos mu, delta o kappa; cannabinoide 1; canales de calcio sensibles al voltaje marcados con nitrendipina o diltiazem; o canales de sodio sensibles al voltaje marcados con batracotoxina A20-alfa-benzoato. La gabapentina no alteró la captación celular de dopamina, noradrenalina o serotonina.

Los estudios *in vitro* con gabapentina radiomarcada han revelado la existencia de un sitio de unión de gabapentina en zonas del cerebro de ratas, como la neocorteza y el hipocampo. Se ha identificado una proteína de unión de alta afinidad en el tejido cerebral animal como una subunidad auxiliar de los canales de calcio activados por voltaje. Sin embargo, aún no se han dilucidado los correlatos funcionales de la unión de la gabapentina, si es que existen. Se plantea la hipótesis de que la gabapentina antagoniza la unión de la trombospondina a $\alpha\delta$ -1 como receptor implicado en la formación de sinapsis excitatorias, y se sugiere que la gabapentina puede funcionar terapéuticamente bloqueando la formación de nuevas sinapsis.

5.1. Propiedades farmacodinámicas

No se han realizado estudios farmacodinámicos con gabapentina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Gabapentina se absorbe en el intestino delgado proximal mediante un sistema de transporte de L-amino saturable. La biodisponibilidad de gabapentina no es proporcional a la dosis; a medida que aumenta la dosis, disminuye la biodisponibilidad. Cuando gabapentina (1.800 mg una vez al día) y gabapentina de liberación inmediata (600 mg tres veces al día) se administraron con comidas ricas en grasas (50% de las calorías procedentes de grasas), gabapentina tiene una C_{max} mayor y un AUC menor en estado estacionario en comparación con gabapentina de liberación inmediata (Tabla 5). El tiempo hasta alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}) de gabapentina es de 8 horas, lo que supone entre 4 y 6 horas más en comparación con la gabapentina de liberación inmediata.

Tabla 5: Media \pm SD farmacocinética en estado estacionario de gabapentina y gabapentina de liberación inmediata en sujetos sanos en estado de alimentación rica en grasas y calorías (Día 5, n=21)

Farmacocinética parámetro (media \pm SD)	Gabapentina 1.800 mg QD (3 x 600 mg)	Gabapentina de liberación inmediata 600 mg TID
AUC0-24 ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	132.8 \pm 34.7	141.3 \pm 29.8
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	9.59 \pm 2.33	8.54 \pm 1.72
C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	1.84 \pm 0.65	2.6 \pm 0.78
T_{max} (hr) [§]	8 (3 - 12)	2 (1 - 5)*

[§] T_{max} se presenta como mediana (rango); * en relación con la dosis más reciente.

No utilice gabapentina como sustituto de otros productos de gabapentina debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos que afectan a la frecuencia de administración.

Gabapentina debe tomarse con la cena. Si se toma con el estómago vacío, la biodisponibilidad será considerablemente menor. La administración de gabapentina con alimentos aumenta la velocidad y el grado de absorción de gabapentina en comparación con el estado de ayuno. La C_{max} de gabapentina aumenta un 33% - 84%, y el AUC de gabapentina aumenta entre un 33% - 118% con los alimentos, dependiendo del contenido en grasas de la comida. Gabapentina debe tomarse con alimentos.

Distribución

La gabapentina se une a las proteínas plasmáticas en menos de un 3%. Tras la administración intravenosa de 150 mg, el volumen de distribución medio \pm SD es de 58 \pm 6 L.

Eliminación

La gabapentina se elimina por excreción renal como medicamento inalterado.

En pacientes con función renal normal a los que se administró gabapentina de liberación inmediata en dosis de 1.200 a 3.000 mg/día, la semivida de eliminación del medicamento ($t_{1/2}$) fue de 5 a 7 horas. La cinética de eliminación no cambia con el nivel de dosis ni con las dosis múltiples.

Metabolismo

La gabapentina no se metaboliza de forma apreciable en los seres humanos.

Excreción

La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, el aclaramiento plasmático y el aclaramiento renal son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina. En pacientes de edad avanzada y pacientes con función renal alterada, el aclaramiento plasmático se reduce. La gabapentina puede eliminarse del plasma mediante hemodiálisis.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. En pacientes sometidos a hemodiálisis, no debe administrarse gabapentina *ver sección 4.2 - Pacientes con insuficiencia renal*.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal: A medida que disminuye la función renal, disminuyen los aclaramientos renal y plasmático y la constante de velocidad de eliminación aparente, mientras que aumentan la $C_{m\acute{a}x}$ y la $t_{1/2}$. En pacientes (N=60) con aclaramiento de creatinina de al menos 60, 30 a 59 o menos de 30 mL/min, la mediana de las tasas de aclaramiento renal para una dosis única de 400 mg de gabapentina de liberación inmediata fue de 79, 36 y 11 mL/min, respectivamente, y la mediana de los valores de $t_{1/2}$ fue de 9.2, 14 y 40 horas, respectivamente.

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada *ver sección 4.2 - Pacientes con insuficiencia renal*.

Hemodiálisis: En un estudio en sujetos adultos anúricos (N=11), la semivida de eliminación aparente de gabapentina en días sin diálisis fue de unas 132 horas; durante la diálisis, la semivida aparente de gabapentina se redujo a 3.8 horas. Por lo tanto, la hemodiálisis tiene un efecto significativo sobre la eliminación de gabapentina en sujetos anúricos. Gabapentina no debe administrarse a pacientes sometidos a hemodiálisis. En pacientes sometidos a hemodiálisis deben considerarse formulaciones alternativas de productos de gabapentina.

Ancianos: Los aclaramientos orales y renales aparentes de gabapentina disminuyen con el aumento de la edad, aunque esto puede estar relacionado con la disminución de la función renal con la edad. Se debe reducir la dosis de gabapentina en pacientes con compromiso de la función renal relacionado con la edad *ver sección 4.2 - Pacientes con insuficiencia renal.*

Deterioro hepático: Debido a que gabapentina no se metaboliza, no se han realizado estudios en pacientes con deterioro hepático.

Pediatría: No se ha estudiado la farmacocinética de gabapentina en pacientes menores de 18 años.

Sexo: Aunque no se ha realizado ningún estudio formal para comparar la farmacocinética de gabapentina en hombres y mujeres, parece que los parámetros farmacocinéticos para hombres y mujeres son similares y no existen diferencias significativas entre sexos.

Raza: No se han estudiado las diferencias farmacocinéticas debidas a la raza. Dado que la gabapentina se excreta principalmente por vía renal y no existen diferencias raciales importantes en el aclaramiento de creatinina, no se esperan diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se ha descrito.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz
Copovidona
Etanol 95%
Agua purificada
Estearato de magnesio
Crospovidona

6.2. Incompatibilidades

No se ha descrito.

6.3. Tiempo de vida útil

36 meses.

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

6.4. Precauciones especiales de conservación y manipulación

Almacénese a temperatura no mayor de 30°C.

No utilizar el producto, si observa signos visibles de deterioro.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón x 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 100, 500 y 1000 tabletas en envase blíster de PVC incoloro o ámbar con lámina de sellado de aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

El producto no utilizado y los materiales que hayan estado en contacto con él, deben ser llevados a un Establecimiento de Salud para la información respectiva sobre la eliminación adecuada acorde con el Plan de Manejo de Residuos de este.

7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **CSPC OUYI PHARMACEUTICAL CO. LTD. - CHINA.**

Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

08 / 2025