



## 1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

NEURONTIN® 300 mg Cápsulas

NEURONTIN® 400 mg Cápsulas

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Gabapentina

Gabapentina se suministra en cápsulas conteniendo 300 mg y 400 mg del principio activo, para administración oral.

Gabapentina es un sólido cristalino blanco o blancuzco. Es muy soluble en agua y en soluciones tanto básicas, como ácidas.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas.

## 4. DETALLES CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones Terapéuticas

#### **Epilepsia**

Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños de 12 años o más de edad. La seguridad y la efectividad de este tratamiento en niños menores de 12 años no han sido establecidas. (Ver sección **4.2 Posología y método de administración: Epilepsia: Adultos y pacientes pediátricos mayores de 12 años de edad**)

La gabapentina está indicada también en la terapia coadyuvante del tratamiento de convulsiones parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños de 3 años de edad o mayores. La seguridad y la eficacia de la terapia adyuvante en niños menores a 3 años no han sido establecidas. (Ver sección **4.2 Posología y método de administración: Epilepsia: Pacientes pediátricos de 3 a 12 años**)

#### **Dolor Neuropático**

La gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático en adultos de 18 años de edad o mayores. La seguridad y la eficacia en pacientes menores a los 18 años no han sido establecidas.

### 4.2 Posología y Método de Administración

## Generalidades

La gabapentina se administra oralmente con o sin alimentos.

Cuando a juicio del médico exista la necesidad de disminución de la dosis, discontinuación o sustitución por un medicamento alternativo, esto se debe implementar gradualmente como mínimo durante 1 semana.

## Epilepsia

### Adultos y pacientes pediátricos mayores a 12 años de edad

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

TABLA 1			
ESQUEMA DE DOSIFICACIÓN –TITULACIÓN INICIAL			
Dosis	Día 1	Día 2	Día 3
900 mg	300 mg QD <sup>a</sup>	300 mg BID <sup>b</sup>	300 mg TID <sup>c</sup>

<sup>a</sup> QD = una vez al día

<sup>b</sup> BID = dos veces al día

<sup>c</sup> TID = tres veces al día

### Pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad

La dosis inicial debe estar en un rango de 10 a 15 mg/kg/día administrada en dosis iguales divididas (tres veces al día), y la dosis efectiva debe ser alcanzada en un periodo mayor a 3 días aproximadamente aumentando su titulación.

La dosis efectiva en pacientes pediátricos de 5 años de edad y mayores es de 25 a 35 mg/kg/día administradas en dosis iguales divididas (tres veces al día). La dosis efectiva en pacientes pediátricos de 3 a menos de 5 años de edad es de 40 mg/kg/día administrada en dosis iguales y divididas (tres veces al día). Dosis hasta de 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. El intervalo de tiempo entre dosis no debe exceder las 12 horas.

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

## Dolor neuropático en adultos

La dosis inicial es de 900 mg/día, administrados en tres dosis iguales divididas, la cual puede ser aumentada si es necesaria, con base en la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. La terapia se debe iniciar con titulación de la dosis (TABLA 1).

## Ajustes de dosificación en pacientes con insuficiencia renal que presentan dolor neuropático o epilepsia

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

<b>TABLA 2</b>	
<b>DOSIFICACIÓN DE GABAPENTINA EN ADULTOS CON BASE EN LA FUNCIÓN RENAL</b>	
<b>Depuración de Creatinina (mL/min)</b>	<b>Dosis Diaria Total<sup>a</sup> (mg/día)</b>
≥80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> La dosis diaria total se debe administrar con un régimen de tres veces al día. Las dosis usadas para tratar pacientes con función renal normal (depuración de creatinina >80 mL/min), están en el rango de 900 mg/día a 3600 mg/día. Las dosificaciones disminuidas son para pacientes con insuficiencia renal (depuración de creatinina < 79 mL/min).

<sup>b</sup> Para ser administrada como 300 mg con un día de por medio (un día sí, otro no).

### **Ajustes de dosificación en pacientes sometidos a hemodiálisis**

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

### **4.3 Contraindicaciones**

La gabapentina está contraindicada en pacientes que son hipersensibles a la gabapentina o a los componentes del producto.

### **4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso**

#### **Generales**

Aunque no hay evidencia de la presencia de convulsiones como efecto rebote con gabapentina, suspender abruptamente anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar a un estatus epiléptico (Ver sección **4.2 Posología y método de administración - Generalidades**).

En general, la gabapentina no se considera efectiva en el tratamiento de ausencias.

El tratamiento con gabapentina se asoció con mareos y somnolencia, lo que podría incrementar el riesgo de lesiones accidentales (caídas). También hubo reportes postcomercialización de confusión, pérdida de la conciencia y deterioro mental. Por lo tanto, se les debe aconsejar a los pacientes tener precaución hasta que estén familiarizados con los potenciales efectos del medicamento.

#### **Uso concomitante con opioides y otros depresores del SNC**

Los pacientes que requieren un tratamiento concomitante con opioides pueden experimentar un incremento en las concentraciones de gabapentina. Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con depresores del SNC (sistema nervioso central), incluidos los opioides, deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de depresión del SNC como somnolencia, sedación y depresión respiratoria y las dosis de gabapentina o del tratamiento concomitante con depresores del SNC, incluidos los opioides, deben ser reducidas de forma apropiada (Ver sección **4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**).

Se recomienda precaución al prescribir gabapentina concomitantemente con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio observacional de casos y controles basado en la población de usuarios de opioides, la prescripción conjunta de opioides y gabapentina se asoció con un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con la prescripción solo de opioides (cociente de probabilidad ajustado [aOR], 1,49 [IC del 95%, 1,18 a 1,88, p<0,001]).

### **Reacción cutánea al medicamento con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos**

Reacciones de hipersensibilidades sistémicas severas y de amenaza a la vida tales como la reacción cutánea al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) han sido reportados en pacientes que toman fármacos antiepilépticos, incluida la gabapentina.

Es importante notar que manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes, aunque la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, los pacientes deben ser evaluados inmediatamente. Gabapentina debe ser discontinuada si una etiología alternativa para estos signos o síntomas no puede ser establecida.

### **Anafilaxis**

Gabapentina puede causar anafilaxis. Signos y síntomas en casos reportados incluyeron dificultad respiratoria, hinchazón de los labios, garganta y lengua, e hipotensión requiriendo tratamiento de emergencia. Se les debe advertir a los pacientes que discontinúen el tratamiento con gabapentina y que busquen atención médica de inmediato si tiene signos o síntomas de anafilaxis.

### **Abuso y dependencia**

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

### **Información a los Pacientes**

Para garantizar un uso seguro y efectivo de la gabapentina, a los pacientes se les debe suministrar la siguiente información e instrucciones:

1. Usted debe informar a su médico acerca de cualquier medicamento de prescripción o sin-prescripción, alcohol, o medicamentos que usted esté tomando o esté planeando tomar durante su tratamiento con gabapentina.
2. En caso de estar embarazada, o si planifica quedar embarazada, usted debe informárselo a su médico e igualmente debe hacerlo si queda embarazada mientras esté tomando gabapentina.
3. La gabapentina se excreta en la leche humana y se desconoce el efecto sobre el infante lactante. Si usted está amamantando a un infante, debe informárselo a su médico. (Ver sección **4.6 – Fertilidad, Embarazo y Lactancia: Lactancia**).
4. La gabapentina puede afectar su capacidad para manejar un vehículo u operar maquinaria potencialmente peligrosa. Hasta que se sepa que este medicamento no afecta su capacidad para realizar dichas actividades, no maneje ningún vehículo ni opere maquinaria potencialmente peligrosa.

5. Usted no debe dejar pasar más de 12 horas entre sus dosis de gabapentina, para prevenir convulsiones repentinas.
6. Antes del inicio del tratamiento con gabapentina, el paciente debe ser instruido que una erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre o linfadenopatía pueden producir un evento médico serio y que el paciente debe reportar tal ocurrencia a su médico inmediatamente

#### **4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**

Se han reportado casos espontáneos y en la bibliografía de depresión respiratoria, sedación y muerte asociados con gabapentina cuando se administra de forma conjunta con depresores del SNC, incluyendo los opioides. En algunos de estos reportes, los autores consideraron que la combinación de gabapentina con opioides era una preocupación particular en pacientes frágiles, en pacientes ancianos, en pacientes con enfermedad respiratoria seria subyacente, polimedicados y en aquellos pacientes con trastornos de abuso de sustancias.

##### **Morfina**

En un estudio clínico con pacientes saludables (n = 12), cuando se administró una cápsula de liberación controlada de 60 mg de morfina, 2 horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de gabapentina, se observó un incremento en el ABC en un 44% de gabapentina en comparación a la administración de gabapentina en ausencia de morfina. Esto estuvo asociado con un incremento en el umbral del dolor (prueba presora de frío). El significado clínico de esa variación no ha sido definido. Los parámetros farmacocinéticos de la morfina evaluados no sufrieron ninguna alteración por la administración de gabapentina 2 horas después de la morfina. Los efectos secundarios mediados por opioides asociados con la morfina más la gabapentina no tuvieron diferencia significativa con respecto a los de la morfina más el placebo. La magnitud de la interacción a otras dosis es desconocida. (Ver sección 4.4 – **Advertencias especiales y precauciones de uso**)

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

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

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

La excreción renal de la gabapentina no es alterada por el probenecid.

No se espera que tenga importancia clínica la ligera disminución en la excreción renal de la gabapentina que se observa cuando se coadministra con cimetidina.

##### **Pruebas de laboratorio**

Cuando la gabapentina se sumó a otros medicamentos anticonvulsivantes, se reportaron resultados falsos positivos con la prueba Ames N-Multistix SG<sup>®</sup> dipstick test. Se recomienda usar el

procedimiento más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico, para determinar las proteínas urinarias.

#### **4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

##### **Fertilidad**

No existen efectos en la fertilidad en estudios con animales (Ver sección **5.3 Información de Seguridad Preclínica: Deterioro de la fertilidad**).

##### **Embarazo**

Gabapentina cruza la barrera placentaria humana.

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

Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva (Ver sección **5.3 Información de Seguridad Preclínica: Teratogénesis**). Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Solamente se debe administrar gabapentina durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

##### **Lactancia**

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

#### **4.7 Efectos sobre la Capacidad para Manejar y Usar Máquinas**

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

#### **4.8 Efectos Indeseables**

##### **Epilepsia**

La seguridad de la gabapentina ha sido evaluada en más de 2.000 sujetos y pacientes en estudios de terapia coadyuvante y fue bien tolerada. De estos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Como la gabapentina fue administrada con mayor frecuencia en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible determinar cuál(es) agente(s), si hubo alguno, estuvo asociado con los eventos adversos.

La gabapentina también ha sido evaluada como monoterapia en más de 600 pacientes. Los eventos adversos fueron usualmente de intensidad leve a moderada.

#### **Incidencia en estudios clínicos controlados de terapia coadyuvante**

La TABLA 3 presenta una lista de los signos y síntomas emergentes del tratamiento, que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes con crisis parciales, que participaban en estudios controlados con placebo de terapia coadyuvante. En esos estudios, la gabapentina o el placebo se sumaron a la terapia antiepiléptica que estaban tomando los pacientes. Los eventos adversos se reportaron usualmente como leves a moderados.

<b>TABLA 3</b>				
<b>Resumen de los Signos y Síntomas emergentes del Tratamiento en <math>\geq 1\%</math> de los Pacientes tratados con Gabapentina en Estudios controlados con placebo de Terapia Coadyuvante</b>				
<b>COSTART</b> <b>Sistema Corporal/Evento Adverso</b>	<b>Gabapentina<sup>a</sup></b> <b>N=543</b>		<b>Placebo<sup>a</sup></b> <b>N=378</b>	
	<b>n de Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n de Pts</b>	<b>(%)</b>
<b>El Organismo como un Todo</b>				
Dolor abdominal	10	1.8	9	2.4
Dolor de espalda	10	1.8	2	0.5
Fatiga	60	11.0	19	5.0
Fiebre	7	1.3	5	1.3
Dolor de cabeza	44	8.1	34	9.0
Infección viral	7	1.3	8	2.1
<b>Cardiovascular</b>				
Vasodilatación	6	1.1	1	0.3
<b>Sistema Digestivo</b>				
Constipación	8	1.5	3	0.8
Anormalidades dentales	8	1.5	1	0.3
Diarrea	7	1.3	8	2.1
Dispepsia	12	2.2	2	0.5
Apetito aumentado	6	1.1	3	0.8
Boca o garganta seca	9	1.7	2	0.5
Náusea y/o vómito	33	6.1	27	7.1
<b>Hematológico y Linfático</b>				
Leucopenia	6	1.1	2	0.5
Recuento disminuido de células blancas	6	1.1	2	0.5
<b>Metabólico y Nutricional</b>				
Edema periférico	9	1.7	2	0.5
Aumento de peso	16	2.9	6	1.6
<b>Sistema Musculoesquelético</b>				
Fractura	6	1.1	3	0.8
Mialgia	11	2.0	7	1.9
<b>Sistema Nervioso</b>				
Amnesia	12	2.2	0	0.0
Ataxia	68	12.5	21	5.6
Confusión	9	1.7	7	1.9
Coordinación anormal	6	1.1	1	0.3
Depresión	10	1.8	4	1.1
Mareo	93	17.1	26	6.9
Disartria	13	2.4	2	0.5
Labilidad emocional	6	1.1	5	1.3
Insomnio	6	1.1	7	1.9
Nerviosismo	13	2.4	7	1.9
Nistagmo	45	8.3	15	4.0
Somnolencia	105	19.3	33	8.7
Pensamiento anormal	9	1.7	5	1.3
Temblor	37	6.8	12	3.2
Espasmo	7	1.3	2	0.5

<b>TABLA 3</b>				
<b>Resumen de los Signos y Síntomas emergentes del Tratamiento en <math>\geq 1\%</math> de los Pacientes tratados con Gabapentina en Estudios controlados con placebo de Terapia Coadyuvante</b>				
<b>COSTART</b> <b>Sistema Corporal/Evento Adverso</b>	<b>Gabapentina<sup>a</sup></b> <b>N=543</b>		<b>Placebo<sup>a</sup></b> <b>N=378</b>	
	<b>n de Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n de Pts</b>	<b>(%)</b>
<b>Sistema Respiratorio</b>				
Tos	10	1.8	5	1.3
Faringitis	15	2.8	6	1.6
Rinitis	22	4.1	14	3.7
<b>Piel y APÉNDICES</b>				
Abrasión	7	1.3	0	0.0
Acné	6	1.1	5	1.3
Prurito	7	1.3	2	0.5
Erupción/Exantema	8	1.5	6	1.6
<b>Sentidos Especiales</b>				
Ambliopía	23	4.2	4	1.1
Diplopía	32	5.9	7	1.9
<b>Sistema Urogenital</b>				
Impotencia	8	1.5	4	1.1

<sup>a</sup> Incluye terapia concomitante con medicamentos antiepilépticos

Pts – Pacientes

### Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos:

#### Terapia Coadyuvante

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

**El Organismo como un todo:** astenia, malestar, edema facial.

**Sistema Cardiovascular:** hipertensión.

**Sistema Digestivo:** flatulencia, anorexia, gingivitis.

**Sistemas Hematológico y Linfático:** púrpura, descrita más frecuentemente como moretones resultantes de traumatismos físicos.

**Sistema Musculoesquelético:** artralgia.

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

**Sistema Respiratorio:** neumonía

**Sistema Urogenital:** infección del tracto urinario

**Sentidos Especiales:** visión anormal, descrita más frecuentemente como un trastorno visual.

#### Monoterapia



Durante los estudios clínicos de monoterapia no se reportaron eventos adversos nuevos o inesperados. El mareo, ataxia, somnolencia, parestesia y nistagmo mostraron una relación con la dosis al comparar 300 mg/día a 3.600 mg/día.

### Uso geriátrico

Cincuenta y nueve individuos 65 años de edad o mayores, recibieron gabapentina en estudios clínicos precomercialización. Los efectos secundarios informados entre esos pacientes no difirieron en clase de aquellos reportados en individuos jóvenes. En casos de pacientes con función renal comprometida, se deben hacer ajustes de la dosis (Ver sección 4.2 – Posología y Método de Administración: Ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal con dolor neuropático o epilepsia y Ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis).

### Uso pediátrico

Los efectos adversos más comúnmente reportados con el uso de gabapentina en combinación con otros antiepilépticos 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.

<b>TABLA 4</b>		
<b>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)</b>		
<b>Sistema corporal/Eventos Adversos</b>	<b>Gabapentina<sup>a</sup> N = 119 %</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> N = 128 %</b>
<b>Generales</b>		
Infecciones virales	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Aumento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
<b>Sistema Digestivo</b>		
Náusea y/o vómito	8.4	7.0
<b>Sistema Nervioso</b>		
Somnolencia	8.4	4.7
Agresividad	7.6	2.3
Labilidad emocional	4.2	1.6
Mareo	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
<b>Sistema respiratorio</b>		
Bronquitis	3.4	0.8
Infección respiratoria	2.5	0.8

<sup>a</sup> Incluye uso concomitante de otros antiepilépticos

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 otitis media.

### **Retiro del tratamiento debido a eventos adversos**

### Terapia coadyuvante

Aproximadamente el 7% de más de 2.000 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% los 659 pacientes que recibieron gabapentina como monoterapia o conversión a monoterapia en estudios de pre-comercialización descontinuaron 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, descontinuaron 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 $\geq 1\%$ de los Pacientes tratados con Gabapentina en Estudios de Dolor Neuropático controlados con Placebo				
COSTART Sistema Corporal/Evento Adverso	Gabapentina N=821		Placebo N=537	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
<b>El Organismo como un Todo</b>				
Dolor abdominal	23	2.8	17	3.2
Lesión/herida accidental	32	3.9	17	3.2
Astenia	41	5.0	25	4.7
Dolor de espalda	19	2.3	8	1.5
Síndrome gripal	21	2.6	14	2.6
Dolor de cabeza	45	5.5	33	6.1
Infección	38	4.6	40	7.4
Dolor	30	3.7	36	6.7
<b>Sistema Digestivo</b>				
Constipación	19	2.3	9	1.7
Diarrea	46	5.6	24	4.5
Boca seca	27	3.3	5	0.9
Dispepsia	16	1.9	10	1.9
Flatulencia	14	1.7	6	1.1
Náusea	45	5.5	29	5.4
Vómito	16	1.9	13	2.4
<b>Metabólico y Nutricional</b>				
Edema periférico	44	5.4	14	2.6
Ganancia de peso	14	1.7	0	0.0
<b>Sistema Nervioso</b>				
Marcha anormal	9	1.1	0	0.0

Amnesia	15	1.8	3	0.6
Ataxia	19	2.3	0	0.0
Confusión	15	1.8	5	0.9
Mareo	173	21.1	35	6.5
Hiperestesia	11	1.3	3	0.6
Somnolencia	132	16.1	27	5.0
Pensamiento anormal	12	1.5	0	0.0
Temblor	9	1.1	6	1.1
Vértigo	8	1.0	2	0.4
<b>Sistema Respiratorio</b>				
Disnea	9	1.1	3	0.6
Faringitis	15	1.8	7	1.3
<b>Piel y Apéndices</b>				
Erupción/Exantema	14	1.7	4	0.7
<b>Sentidos Especiales</b>				
Ambliopía	15	1.8	2	0.4

### Experiencia post-comercialización

Se reportaron muertes repentinas, inexplicables, cuya relación causal con el tratamiento con gabapentina no ha sido establecida. 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, anafilaxis, 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 (PFHs) 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-atetosis, discinesia y distonía, mioclonía, palpitación, pancreatitis, disfunción sexual (incluso cambios en la libido, trastornos en la eyaculación y anorgasmia), síndrome Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinnitus 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 las 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 de la droga 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, hipoactividad o excitación.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades Farmacodinámicas**

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

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

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

### **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  $\mu\text{g/mL}$  y 20  $\mu\text{g/mL}$ , 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 (%DER) de los Parámetros Farmacocinéticos en Estado Estacionario de la Gabapentina Después de su Administración Q8H**

<b>Parámetro Farmacocinético</b>	<b>300 mg (n = 7)</b>		<b>400 mg (n= 11)</b>	
$C_{max}$ (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 $(0-\infty)$ (µg•h/mL)	24.8	(24)	33.3	(20)
Ae%	NA	NA	63.6	(14)

ND = No determinado

NA = No disponible

La gabapentina no se une a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 L. Las concentraciones de gabapentina en el líquido 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 oxidasas 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 2.000 mg/kg/día y a ratas en 250, 1.000 y 2.000 mg/kg/día por 2 años. Solamente en las ratas machos y con las dosis más altas, se determinó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas. Las concentraciones picos plasmáticas del fármaco en las ratas que recibieron 2.000 mg/kg/día fueron 10 veces más altas, que las concentraciones plasmáticas en humanos que

reciben a 3.600 mg/día. Dichos tumores de las células acinares pancreáticas encontrados en las ratas machos, resultaron malignidades de grado bajo los 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 vitro* o *in vivo* aberraciones cromosómicas estructurales en células mamíferas y tampoco indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea del hámster.

### **Deterioro de la Fertilidad**

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas, en dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis diaria máxima humana sobre una base de mg/m<sup>2</sup>).

### **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 3.600 mg (4, 5 u 8 veces, respectivamente, la dosis diaria humana en una base de mg/m<sup>2</sup>).

La gabapentina indujo osificación 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 1.000 o 3.000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas recibiendo 2.000 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 3.600 mg en una base de mg/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>).

Se observó mayor incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas que recibieron 2.000mg/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 perinatal y post-natal. 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 3.600 mg sobre una base de mg/m<sup>2</sup>.

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 1.500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis representan aproximadamente 1/4 a 8 veces la dosis diaria humana de 3.600 mg en una base de mg/m<sup>2</sup>.

## **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 Período de Validez

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

## 6.4 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacene a temperatura no mayor a de 30 °C.

**Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.**

## 6.5 Naturaleza y Contenido del Envase

### Presentaciones comerciales:

Caja x 1 blíster x 15 cápsulas + inserto

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

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

## 6.6 Instrucciones para el Uso/Manipulación

Ninguna.

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

**Importado y Distribuido por:** Pfizer Cía. Ltda., Quito - Ecuador

## Basado en Documento de Producto CDS v 20.0 del 17 de Abril del 2020

Nombre Genérico:	Gabapentina
Número del Documento de Producto:	20.0
Fecha:	17 de Abril del 2020
Reemplaza:	16 de Marzo del 2017