

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Neurontin®
Gabapentina
Cápsulas

300 mg y 400 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Neurontin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gabapentina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Gabapentina</i>	300 mg	400 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Epilepsia:

Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales con y sin generalización secundaria en adultos y niños de 12 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad de la monoterapia en niños menores de 12 años (ver sección Dosis y vía de administración: Epilepsia: Adultos y niños mayores de 12 años de edad).

Gabapentina está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de las convulsiones parciales con y sin generalización secundaria en adultos y niños de 3 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad de la terapia adjunta en niños menores de 3 años (ver sección Dosis y vía de administración Epilepsia: niños de 3 a 12 años de edad).

Dolor neuropático:

Gabapentina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos de 18 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes menores de 18 años de edad.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas

La biodisponibilidad de la gabapentina no es proporcional a la dosis. Es decir, conforme la dosis se aumenta, la biodisponibilidad disminuye. Luego de la administración oral se observaron concentraciones plasmáticas de la gabapentina al cabo de 2 a 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de gabapentina en cápsulas es de aproximadamente 60%. Los alimentos, incluida una dieta alta en grasas, no tienen efecto sobre la farmacocinética de gabapentina.

La eliminación de la gabapentina desde el plasma se describe mejor como una farmacocinética lineal.

La vida media de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y promedia 5 a 7 horas.

La farmacocinética de la gabapentina no se afecta por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas del estado estable son predecibles a partir de datos de dosis únicas. Si bien las concentraciones plasmáticas de gabapentina se encuentran generalmente entre 2 µg/mL y 20 µg/mL en los estudios clínicos, dichas concentraciones no predicen la seguridad o la eficacia. Las concentraciones

plasmáticas de gabapentina son dosis proporcionales a dosis de 300 mg o 400 mg administradas cada 8 horas. Los parámetros farmacocinéticos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de los parámetros farmacocinéticos de gabapentina (Media % DER) en estado de equilibrio luego de la administración cada ocho horas

Parámetro farmacocinético	300 mg (n = 7)		400 mg (n = 11)	
C _{max} (µg/mL)	4.02	(24)	5.50	(21)
t _{max} (h)	2.7	(18)	2.1	(47)
t _{1/2} (h)	5.2	(12)	6.1	ND
ABC (0-∞)/(µg•h/mL)	24.8	(24)	33.3	(20)
Ae%	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. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente 20% de las concentraciones plasmáticas en los estados de equilibrio correspondientes. La gabapentina se elimina exclusivamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el humano. La gabapentina no induce enzimas hepáticas de función mixta de oxidasa responsables del metabolismo de los fármacos.

En pacientes ancianos y en pacientes que tienen deterioro de la función renal, la depuración plasmática de gabapentina esta disminuida. La constante de velocidad de eliminación, la depuración plasmática y la depuración renal de gabapentina son directamente proporcionales a la depuración de creatinina.

La gabapentina se elimina del plasma por hemodiálisis. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con la función renal comprometida o en aquellos que están sometidos a hemodiálisis (ver sección Dosis y vía de administración – Ajuste de la dosis en pacientes con dolor neuropático o epilepsia y deterioro de la función renal y ajuste de la dosis en pacientes en 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 plasmáticas de gabapentina en niños son similares a las de los adultos.

En un estudio farmacocinético realizado en 24 bebés y niños sanos, los sujetos pediátricos entre 1 y 48 meses de edad alcanzaron una exposición mínima de aproximadamente 30% (ABC) con respecto a la observada en sujetos pediátricos mayores de 5 años de edad. La C_{max} fue inferior y la depuración por peso corporal fue superior en bebés y niños más pequeños.

Propiedades Farmacodinámicas

La gabapentina ingresa fácilmente al cerebro y previene convulsiones en un número de modelos de epilepsia en animales. La gabapentina no tiene afinidad con los receptores GABAA o GABAB, tampoco altera el metabolismo de GABA. No se une a otros neurotransmisores receptores del cerebro 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 sugiere que la unión a dicha subunidad $\alpha 2\delta$ puede estar involucrada con los efectos anticonvulsivos en los animales. Los análisis de detección de amplio espectro no sugieren ningún otro objetivo del medicamento distinto a $\alpha 2\delta$.

Evidencias de varios modelos preclínicos informan que la actividad farmacológica de la gabapentina puede estar mediada por la unión a $\alpha 2\delta$ al reducir la liberación de neurotransmisores excitadores en regiones del sistema nervioso central. Tal actividad puede representar la actividad anticonvulsiva de la gabapentina. La relevancia de estas acciones de la gabapentina en los efectos anticonvulsivos en humanos queda aún por establecerse.

La gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos de dolor en animales. Se sugiere que la unión específica de la gabapentina con la subunidad $\alpha 2\delta$ resulta en diversas acciones que podrían ser responsables de la acción analgésica en modelos animales. La acción analgésica de la gabapentina puede producirse en la médula espinal, así como también en los centros cerebrales superiores a través de interacciones con vías descendentes de inhibición del dolor. Se desconoce la relevancia de estas propiedades preclínicas en la acción clínica en humanos.

6. CONTRAINDICACIONES

Gabapentina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la molécula o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Si bien no hay evidencia de convulsiones de rebote con gabapentina, la interrupción brusca de los anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar el aumento en el número, intensidad /o duración de las crisis, e incluso puede contribuir al desarrollo de estatus *epilepticus*. (ver sección Dosis y vía de administración – General).

La gabapentina en general no se considera eficaz en el tratamiento de crisis de ausencia.

El tratamiento con gabapentina se ha asociado con mareos y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas). También ha habido informes posteriores a la comercialización de confusión, pérdida del conocimiento y deterioro mental. Por lo tanto, se debe aconsejar a los pacientes que sean cuidadosos hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Administración concomitante con opioides y otros depresores del SNC

Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides pueden experimentar aumentos de las concentraciones de gabapentina. En pacientes que requieren un tratamiento concomitante con depresores del SNC (sistema nervioso central), incluidos los opioides, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, y reducir de conformidad la dosis de gabapentina o el tratamiento concomitante con depresores del SNC, incluidos los opioides (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Se recomienda tener precaución al recetar gabapentina de manera concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio poblacional, de observación, de casos y controles anidados en una cohorte de consumidores de opioides, la prescripción simultánea de opioides y gabapentina se asoció a un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides por sí solo (cociente de posibilidades ajustado [aOR], 1,49 [IC del 95, 1,18 a 1,88, p<0,001]).

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad sistémica, severas, amenazas de vida tales como erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tomando fármacos antiepilépticos incluyendo gabapentina.

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

Anafilaxia

La gabapentina puede causar anafilaxia. Los signos y síntomas en casos reportados han incluido dificultades para respirar, hinchazón de los labios, garganta y lengua e hipotensión que requiere tratamiento de emergencia. Los pacientes deben de ser instruidos en discontinuar gabapentina y buscar atención médica inmediata en caso de experimentar signos o síntomas de anafilaxia.

Abuso y dependencia

Se han reportado casos de abuso y dependencia en la base de datos postcomercialización. Al igual que con cualquier medicamento que actúa sobre el SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes en relación con su historial de abuso de medicamentos y obsérvelos en busca de posibles signos de abuso de gabapentina.

Información para los pacientes

A fin de asegurar el uso seguro y efectivo de gabapentina, se les deberá dar la siguiente información e instrucciones a los pacientes:

1. Debe informar a su médico sobre cualquier medicamento de prescripción o de venta libre, alcohol o medicamentos que usted esté tomando ahora o que esté planificando tomar durante su tratamiento con gabapentina.
2. Debe informar a su médico si se encuentra embarazada, o si piensa quedar embarazada, o si se embaraza mientras usted está tomando gabapentina.
3. La gabapentina se excreta por la leche humana y se desconoce el efecto sobre el bebé que la recibe. Usted debe informar a su médico si está amamantando a un bebé. (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Lactancia).
4. La gabapentina puede afectar su capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria potencialmente peligrosa. Hasta que usted identifique que este medicamento no afecta su capacidad para realizar estas actividades, no conduzca vehículos ni opere maquinaria potencialmente peligrosa.
5. Usted no debe dejar pasar más de 12 horas entre las dosis de gabapentina para evitar la aparición de convulsiones por supresión.
6. Antes de iniciar el tratamiento con gabapentina, el paciente debe ser instruido para que esté al tanto de que la erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre o linfadenopatía puede anunciar un evento médico serio y que el paciente debe reportar cualquier acontecimiento de inmediato al médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

Es preciso advertir a los pacientes que no deben conducir vehículos u operar maquinarias potencialmente peligrosas hasta tanto no haya evidencia de que la medicación no va a afectar su capacidad de desempeñar estas actividades.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad

No hay ningún efecto sobre la fertilidad en estudios con animales (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Embarazo

Gabapentina cruza la barrera placentaria humana.

Se han informado malformaciones congénitas y resultados adversos durante la gestación con la administración de gabapentina; sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre si existe una relación causal entre gabapentina y un incremento del riesgo de malformaciones congénitas u otros resultados adversos en la gestación si se consume durante el embarazo. El riesgo de que ocurran defectos durante el 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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). 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 por la leche humana. Dado que se desconoce el efecto sobre el lactante, se deberá tener precaución cuando se administre gabapentina a una madre que amamanta. La gabapentina sólo se usará en madres que amamantan cuando los beneficios claramente superan a los riesgos.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Epilepsia

Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en estudios de terapia adjunta y fue bien tolerado. De estos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Dado

que la gabapentina casi siempre se administró en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible determinar cuál de ellos, si lo hubo, se asoció con eventos adversos.

También se ha evaluado a la gabapentina en monoterapia en más de 600 pacientes. Los eventos adversos fueron en general de intensidad leve a moderada.

Incidencia en estudios clínicos controlados de terapia adjunta

En la Tabla 2 se enumeran los signos y síntomas que surgieron del tratamiento y que se presentaron en por lo menos 1% de los pacientes con convulsiones parciales que tomaron parte en estudios clínicos de terapia adjunta controlados con placebo. En estos estudios se añadió bien sea gabapentina o placebo a la terapia antiepiléptica actual del paciente. Los eventos adversos informados fueron por lo general leves a moderados.

Tabla 2. Resumen de signos y síntomas que aparecieron durante el tratamiento en $\geq 1\%$ de pacientes que recibieron gabapentina en estudios de terapia adjunta controlados con placebo

COSTART Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina ^a N=543		Placebo ^a N=378	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
Cuerpo como un todo				
Dolor abdominal	10	1.8	9	2.4
Dolor de espalda	10	1.8	2	0.5
Fatiga	60	11.0	19	5.0
Fiebre	7	1.3	5	1.3
Dolor de cabeza	44	8.1	34	9.0
Infección viral	7	1.3	8	2.1
Cardiovascular				
Vasodilatación	6	1.1	1	0.3
Sistema digestivo				
Constipación	8	1.5	3	0.8
Anomalías dentales	8	1.5	1	0.3
Diarrea	7	1.3	8	2.1
Dispepsia	12	2.2	2	0.5
Aumento del apetito	6	1.1	3	0.8
Boca o garganta secas	9	1.7	2	0.5
Náusea y/o vómito	33	6.1	27	7.1
Hematológico y Linfático				
Leucopenia	6	1.1	2	0.5
Disminución de los leucocitos	6	1.1	2	0.5
Metabólico y nutricional				
Edema periférico	9	1.7	2	0.5
Aumento de peso	16	2.9	6	1.6
Sistema musculoesquelético				
Fractura	6	1.1	3	0.8
Mialgias	11	2.0	7	1.9
Sistema nervioso				
Amnesia	12	2.2	0	0.0
Ataxia	68	12.5	21	5.6
Confusión	9	1.7	7	1.9
Coordinación anormal	6	1.1	1	0.3
Depresión	10	1.8	4	1.1
Mareo	93	17.1	26	6.9
Disartria	13	2.4	2	0.5
Labilidad emocional	6	1.1	5	1.3
Insomnio	6	1.1	7	1.9
Nerviosismo	13	2.4	7	1.9
Nistagmos	45	8.3	15	4.0
Somnolencia	105	19.3	33	8.7
Anomalías del pensamiento	9	1.7	5	1.3
Temblores	37	6.8	12	3.2
Fasciculaciones	7	1.3	2	0.5

COSTART Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina ^a N=543		Placebo ^a N=378	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
Sistema respiratorio				
Tos	10	1.8	5	1.3
Faringitis	15	2.8	6	1.6
Rinitis	22	4.1	14	3.7
Piel y anexos				
Abrasión	7	1.3	0	0.0
Acné	6	1.1	5	1.3
Prurito	7	1.3	2	0.5
Erupción	8	1.5	6	1.6
Sentidos especiales				
Ambliopía	23	4.2	4	1.1
Diplopía	32	5.9	7	1.9
Sistema urogenital				
Impotencia	8	1.5	4	1.1

a. Incluye terapia concomitante con fármacos antiepilépticos

Pts: pacientes

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos

Terapia adjunta

A continuación, se resumen aquellos eventos que se presentaron en por lo menos 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adjunta en cualquier estudio clínico y que no están descritos en la sección anterior como signos y síntomas de aparición frecuente que surgen del tratamiento durante estudios controlados con placebo.

Síntomas generales: astenia, malestar general, edema facial

Sistema cardiovascular: hipertensión

Sistema digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis

Sistemas hematológico y linfático: púrpura, casi siempre descrita en forma de equimosis secundarias a traumatismos físicos

Sistema musculoesquelético: artralgia

Sistema nervioso: vértigo; hiperquinesia; aumento, disminución o desaparición de los reflejos, parestesia, ansiedad, hostilidad.

Sistema respiratorio: neumonía

Sistema urogenital: infección del tracto urinario

Sentidos especiales: anomalía visual casi siempre descrita como trastorno visual

Monoterapia

No se reportaron eventos adversos nuevos o inesperados durante los estudios clínicos para monoterapia. Mareo, ataxia, somnolencia, parestesia, y nistagmo mostraron una relación con la dosis cuando se compararon 300 mg/día a 3600 mg/día.

Uso geriátrico

Cincuenta y nueve individuos de 65 años de edad o mayores recibieron gabapentina en estudios clínicos previos a la comercialización. Los efectos secundarios informados por estos pacientes no difirieron en su clase de los informados en individuos más jóvenes. Ha de ajustarse la dosis en los pacientes que tienen función renal comprometida. (ver sección Dosis y vía de administración – Ajuste de la dosis en deterioro de la función renal para pacientes con dolor neuropático o epilepsia y Ajuste de la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis).

Uso pediátrico

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

Tabla 3. Incidencia de eventos adversos que surgieron en el tratamiento en niños de 3 a 12 años de edad en estudios controlados de adición (Eventos en por lo menos 2% de los pacientes de Gabapentina y que fueron numéricamente más frecuentes que en el grupo de placebo)

Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina ^a N=119 %	Placebo ^a N=128 %
Organismo como un todo		
Infección viral	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Aumento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
Sistema digestivo		
Náusea y/o vómito	8.4	7.0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8.4	4.7
Hostilidad	7.6	2.3
Labilidad emocional	4.2	1.6
Mareo	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3.4	0.8
Infección respiratoria	2.5	0.8

a. Incluye terapia concomitante con fármacos antiepilépticos

Otros eventos en más de 2% de los niños que sobrevivieron con una frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo incluyeron: faringitis, infección respiratoria alta, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Abandono del tratamiento debido a eventos adversos

Terapia adjunta

Aproximadamente 7% de los más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad o migraña que recibieron gabapentina en estudios clínicos se retiró a causa de eventos adversos.

En todos los estudios clínicos, los eventos que se presentaron con más frecuencia como contribuyentes a la discontinuación de gabapentina fueron somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y náusea y/o vómito. Casi todos los participantes tuvieron múltiples quejas, ninguna de las cuales pudo ser caracterizada como primaria.

Monoterapia

Aproximadamente 8% de los 659 pacientes que recibieron gabapentina como monoterapia o conversión a monoterapia en estudios previos al mercadeo abandonó el tratamiento a causa de un evento adverso. Los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron con el abandono fueron mareo, nerviosismo, aumento de peso, náuseas y/o vómito y somnolencia.

Niños

Aproximadamente 8% de los 292 niños de 3 a 12 años de edad que recibieron gabapentina en estudios clínicos suspendió el tratamiento a causa de un evento adverso. Los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron con la suspensión en los niños fueron somnolencia, hiperquinesia y hostilidad.

Dolor neuropático

Tabla 4. Resumen de signos y síntomas que surgen del tratamiento en $\geq 1\%$ de 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	(%)
Cuerpo como un todo				
Dolor abdominal	23	2.8	17	3.2
Lesión accidental	32	3.9	17	3.2
Astenia	41	5.0	25	4.7
Dolor de espalda	19	2.3	8	1.5

COSTART Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina N=821		Placebo N=537	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
Síndrome gripal	21	2.6	14	2.6
Cefalea	45	5.5	33	6.1
Infección	38	4.6	40	7.4
Dolor	30	3.7	36	6.7
Sistema digestivo				
Constipación	19	2.3	9	1.7
Diarrea	46	5.6	24	4.5
Boca seca	27	3.3	5	0.9
Dispepsia	16	1.9	10	1.9
Flatulencia	14	1.7	6	1.1
Náusea	45	5.5	29	5.4
Vómito	16	1.9	13	2.4
Metabólico y Nutricional				
Edema periférico	44	5.4	14	2.6
Aumento de peso	14	1.7	0	0.0
Sistema nervioso				
Marcha anormal	9	1.1	0	0.0
Amnesia	15	1.8	3	0.6
Ataxia	19	2.3	0	0.0
Confusión	15	1.8	5	0.9
Mareo	173	21.1	35	6.5
Hipoestesia	11	1.3	3	0.6
Somnolencia	132	16.1	27	5.0
Alteraciones del pensamiento	12	1.5	0	0.0
Temblor	9	1.1	6	1.1
Vértigo	8	1.0	2	0.4
Sistema respiratorio				
Disnea	9	1.1	3	0.6
Faringitis	15	1.8	7	1.3
Piel y anexos				
Erupción	14	1.7	4	0.7
Sentidos especiales				
Ambliopía	15	1.8	2	0.4

Experiencia posterior a la comercialización

Se reportaron muertes repentinas, inexplicables, cuya relación causal con el tratamiento con gabapentina no ha sido establecida.

Otros eventos adversos informados posteriores a la comercialización incluyen: incremento en sangre de creatina fosfoquinasa, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, agitación, reacción alérgica incluida urticaria, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglucemia e hipoglucemia (observadas con mayor frecuencia en pacientes con diabetes), hipertrofia mamaria, dolor en el pecho, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, elevación de los valores en las pruebas de la función hepática (PFH), eritema multiforme, caídas, edema generalizado, ginecomastia, alucinaciones, hepatitis, hipersensibilidad incluyendo reacciones sistémicas, hiponatremia, ictericia, pérdida del conocimiento, trastornos del movimiento como coreoatetosis, disquinesia, y distonía, mioclonía, palpitations, pancreatitis, disfunción sexual (incluidos cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinnitus e incontinencia urinaria.

También se ha informado de eventos adversos que siguen a la interrupción brusca de gabapentina.

Los eventos informados con mayor frecuencia fueron ansiedad, insomnio, náusea, dolor y sudoración.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hay informes de casos espontáneos y bibliográficos de depresión respiratoria, sedación y muerte asociadas con la gabapentina cuando se administra simultáneamente con depresores del SNC, incluidos los opioides. En algunos de estos informes, los autores consideraron que la combinación de gabapentina con opioides era motivo de particular inquietud en pacientes delicados, en pacientes ancianos, en

pacientes con una enfermedad respiratoria subyacente, con polifarmacia y en pacientes con trastornos de abuso de sustancias.

Morfina

En un estudio clínico en el cual participaron voluntarios sanos (N=12), cuando se administró una cápsula de morfina de liberación controlada de 60 mg 2 horas antes de una cápsula de gabapentina de 600 mg, el ABC promedio de gabapentina aumentó 44% comparado con la gabapentina administrado sin morfina. Esto se asoció con un aumento del umbral de dolor (prueba de presión en frío). No se ha definido el significado clínico de estos cambios. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la morfina no se vieron afectados por la administración de gabapentina 2 horas después de la morfina. Los efectos secundarios mediados por los opioides que se observan en asociación con la morfina más gabapentina no difirieron en grado significativo de los de morfina más placebo. Se desconoce la magnitud de la interacción con otras dosis (ver sección Precauciones generales).

No se ha observado interacción entre la gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, o carbamazepina. La farmacocinética del estado de equilibrio de gabapentina es similar en sujetos sanos y en pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

La administración concomitante de gabapentina con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol, no tiene influencia sobre la farmacocinética del estado de equilibrio de ninguno de los componentes.

La administración concomitante de gabapentina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio, disminuye la biodisponibilidad de gabapentina en aproximadamente 20%. Se recomienda tomar la gabapentina cerca de 2 horas después de la administración del antiácido.

La excreción renal de gabapentina no resulta alterada por el probenecid.

La ligera disminución en la excreción renal de gabapentina, que se observa cuando se administra concomitantemente con cimetidina, no se espera que tenga importancia clínica.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se han informado lecturas falsas positivas con la prueba de inmersión de tira Ames N-Multistix SG® cuando se adicionó gabapentina a otros medicamentos anticonvulsionantes. Para determinar la presencia de proteinuria se recomienda usar el procedimiento más específico de precipitación del ácido sulfosalicílico.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

La gabapentina se dio en la dieta a ratones en dosis de 200, 600, y 2000 mg/kg/día y a ratas en dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día durante 2 años. Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células de los acinos pancreáticos sólo en las ratas macho en las dosis más altas. Las concentraciones plasmáticas pico del fármaco en ratas a 2000 mg/kg/día fueron 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en los seres humanos que recibieron 3600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron cánceres de bajo grado de malignidad, los cuales no afectaron la supervivencia, no hicieron metástasis ni invadieron los tejidos circundantes, y fueron similares a los que se observan en los controles simultáneos. La relevancia de estos tumores pancreáticos de células acinares en ratas macho para el riesgo de carcinogénesis en los seres humanos no está clara.

Mutagénesis

La gabapentina no mostró potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en pruebas estándar en las que se usaron células bacterianas o de mamífero. La gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamíferos *in vitro* o *in vivo*, y no 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 2000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria en humanos, con base en mg/m²).

Teratogénesis

La gabapentina no aumentó la incidencia de malformaciones, comparado con los controles, en las descendencias de ratas, ratones o conejos en dosis de hasta 50, 30 y 25 veces, respectivamente, la dosis humana diaria de 3600 mg, (4, 5 u 8 veces, respectivamente, la dosis humana diaria, con base en mg/m²).

La gabapentina indujo un retardo en la osificación del cráneo, las vértebras, los cuartos delanteros y los cuartos traseros de los roedores, indicando un retardo del crecimiento fetal. Estos efectos se presentaron cuando las ratas preñadas recibieron dosis orales de 1000 o 3000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas que recibieron 2000 mg/kg/día antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Dichas dosis representan aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg con base en mg/m².

No se observaron efectos en ratones hembras preñadas que recibieron 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana diaria, con base en mg/m²).

Se observó un aumento de la incidencia de hidroureter o hidronefrosis en ratas que recibieron 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología: y 500, 1000, y 2000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. Se desconoce el significado de estos hallazgos, pero han sido asociados con retardo del desarrollo. Estas dosis también corresponden a aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg, con base en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos se presentó un aumento de la incidencia de pérdida fetal post-implantación en conejos hembras con 60, 300, y 1500 mg/kg/día administradas durante la organogénesis. Estas dosis corresponden a aproximadamente 1/4 a 8 veces la dosis humana diaria de 3600 mg con base en mg/m²

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Generalidades

Gabapentina se administra por vía oral con o sin alimentos.

Cuando a juicio del médico exista la necesidad de reducir, suspender, o sustituir el medicamento por uno alternativo, esto deberá tener lugar de manera gradual durante un periodo mínimo de una semana.

Epilepsia

Adultos y niños mayores de 12 años de edad.

En estudios clínicos, el intervalo efectivo de dosificación fue de 900 mg/día a 3600 mg/día. La terapia se puede iniciar administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1, o titulando la dosis (TABLA 5). En lo sucesivo, la dosis se puede aumentar en dosis iguales divididas hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Dosis de hasta 4800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos de larga duración. El tiempo máximo entre las dosis del esquema tres veces al día no debe exceder las 12 horas a fin de evitar las convulsiones por supresión.

Tabla 5. Tabla de dosificación: Titulación inicial

Dosis	Día 1	Día 2	Día 3
900 mg	300 mg QD ^a	300 mg BID ^b	300 mg TID ^c
	a QD = una vez al día	b BID = dos veces al día	c TID = tres veces al día

Niños de 3 a 12 años de edad

La dosis inicial debe variar de 10 a 15 mg/kg/día dados en dosis iguales divididas (tres veces al día), y alcanzar la dosis efectiva mediante titulación ascendente durante un periodo aproximado 3 tres días. La dosis efectiva de gabapentina en niños mayores de 5 años de edad es de 25 a 35 mg/kg/día administrados en dosis iguales divididas (tres veces al día). La dosis efectiva en niños de 3 a menos de 5 años de edad es de 40 mg/kg/día dados en dosis iguales divididas (tres veces al día). Dosis de hasta

50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico de largo plazo. El intervalo máximo de tiempo entre las dosis no debe exceder las 12 horas.

No es necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia. Además, se puede usar la gabapentina en combinación con otros fármacos antiepilépticos sin preocuparse por la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de los otros fármacos antiepilépticos.

Dolor neuropático en adultos

La dosis de inicio es de 900 mg/día dada en tres dosis iguales divididas, y se puede aumentar si se considera necesario, con base en la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. La terapia debe comenzar titulando la dosis (Tabla 5).

Ajuste de la dosis en pacientes con dolor neuropático o epilepsia y deterioro de la función renal:
Se recomienda hacer ajuste de la dosis en pacientes que tienen comprometida la función renal (Tabla 6) y/o los que se encuentran en programa de hemodiálisis.

Tabla 6. Dosificación de gabapentina en adultos con base en la función renal

Depuración de creatinina (mL/min.)	Dosis diaria total ^a (mg/día)
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15	150 ^b -300

- La dosis diaria total debe ser administrada en un régimen de tres veces al día. Las dosis que se usan para tratar pacientes con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 80 mL/min.) oscilan entre 900 mg/día y 3600 mg/día. Las dosificaciones reducidas son para pacientes que tienen deterioro de la función renal (depuración de creatinina < 79 mL/min.).
- Se debe administrar como 300 mg día de por medio.

Ajuste de la dosis en pacientes en hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis que jamás han recibido gabapentina se recomienda una dosis de carga de 300 mg a 400 mg, seguida de 200 mg a 300 mg de gabapentina luego de cada 4 horas de hemodiálisis.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se ha observado toxicidad aguda potencialmente mortal con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g. Los síntomas de las sobredosis incluyeron mareo, visión doble, disartria, somnolencia, pérdida del conocimiento, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron del todo con medidas de soporte. La menor absorción de gabapentina a las dosis más altas puede limitar la absorción del fármaco en el momento de una sobredosis y gracias a ello minimizar la toxicidad.

Si bien es posible eliminar la gabapentina con hemodiálisis, con base en experiencias previas, no suele ser necesario. No obstante, en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

No se identificó una dosis letal oral de gabapentina en ratas y ratones a los que se les dieron dosis hasta de 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad respiratoria, ptosis, hipoactividad o excitación.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 15, 20 o 30 cápsulas de 300 mg e instructivo anexo.
Caja de cartón con 15, 20 o 30 cápsulas de 400 mg e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 12 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México -Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 157M95 SSA

Clave de IPP: 203300415D0121
Fecha de aprobación: 09 de julio de 2021

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	15/JUN/2020
Médico que revisó:	Andrea Del Bosque
Fecha de revisión:	22/MAY/2020
Referencia:	CDS 20 (17abr20)
Motivo y descripción del cambio:	Actualizaciones en los rubros de 7. Precauciones Generales y 10. Interacciones Medicamentosas y de otro Género Correcciones ortográficas en 4. Indicaciones Terapéuticas, de redacción en 5. Farmacocinética Y Farmacodinamia, 8. Restricciones De Uso Durante El Embarazo Y La Lactancia, 9. Reacciones Secundarias Y Adversas, 13. Dosis y Vía de Administración y para alinear con Proyecto de marbete 18. Nombre y Domicilio del Laboratorio

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Neurontin®
Gabapentina
Cápsulas

300 mg y 400 mg

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Neurontin®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Gabapentina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Cápsulas

Cada cápsula contiene:

<i>Gabapentina</i>	300 mg	400 mg
Excipiente cbp	1 cápsula	1 cápsula

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Epilepsia:

Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de convulsiones parciales con y sin generalización secundaria en adultos y niños de 12 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad de la monoterapia en niños menores de 12 años (ver sección Dosis y vía de administración: Epilepsia: Adultos y niños mayores de 12 años de edad).

Gabapentina está indicada como terapia adjunta en el tratamiento de las convulsiones parciales con y sin generalización secundaria en adultos y niños de 3 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad de la terapia adjunta en niños menores de 3 años (ver sección Dosis y vía de administración Epilepsia: niños de 3 a 12 años de edad).

Dolor neuropático:

Gabapentina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en adultos de 18 años de edad y mayores. No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes menores de 18 años de edad.

5. CONTRAINDICACIONES

Gabapentina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la molécula o a cualquiera de los componentes de la fórmula.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Si bien no hay evidencia de convulsiones de rebote con gabapentina, la interrupción brusca de los anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar el aumento en el número, intensidad /o duración de las crisis, e incluso puede contribuir al desarrollo de estatus *epilepticus*. (ver sección Dosis y vía de administración – General).

La gabapentina en general no se considera eficaz en el tratamiento de crisis de ausencia.

El tratamiento con gabapentina se ha asociado con mareos y somnolencia, lo cual puede incrementar la ocurrencia de lesiones accidentales (caídas). También ha habido informes posteriores a la comercialización de confusión, pérdida del conocimiento y deterioro mental. Por lo tanto, se debe

aconsejar a los pacientes que sean cuidadosos hasta que estén familiarizados con los efectos potenciales del medicamento.

Administración concomitante con opioides y otros depresores del SNC

Los pacientes que requieren tratamiento concomitante con opioides pueden experimentar aumentos de las concentraciones de gabapentina. En pacientes que requieren un tratamiento concomitante con depresores del SNC (sistema nervioso central), incluidos los opioides, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, y reducir de conformidad la dosis de gabapentina o el tratamiento concomitante con depresores del SNC, incluidos los opioides (ver sección Interacciones medicamentosas y de otro género).

Se recomienda tener precaución al recetar gabapentina de manera concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio poblacional, de observación, de casos y controles anidados en una cohorte de consumidores de opioides, la prescripción simultánea de opioides y gabapentina se asoció a un mayor riesgo de muerte relacionada con los opioides en comparación con el uso de opioides por sí solo (cociente de posibilidades ajustado [aOR], 1,49 [IC del 95, 1,18 a 1,88, p<0,001]).

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad sistémica, severas, amenazas de vida tales como erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes tomando fármacos antiepilépticos incluyendo gabapentina.

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

Anafilaxia

La gabapentina puede causar anafilaxia. Los signos y síntomas en casos reportados han incluido dificultades para respirar, hinchazón de los labios, garganta y lengua e hipotensión que requiere tratamiento de emergencia. Los pacientes deben de ser instruidos en discontinuar gabapentina y buscar atención médica inmediata en caso de experimentar signos o síntomas de anafilaxia.

Abuso y dependencia

Se han reportado casos de abuso y dependencia en la base de datos postcomercialización. Al igual que con cualquier medicamento que actúa sobre el SNC, evalúe cuidadosamente a los pacientes en relación con su historial de abuso de medicamentos y obsérvelos en busca de posibles signos de abuso de gabapentina.

Información para los pacientes

A fin de asegurar el uso seguro y efectivo de gabapentina, se les deberá dar la siguiente información e instrucciones a los pacientes:

1. Debe informar a su médico sobre cualquier medicamento de prescripción o de venta libre, alcohol o medicamentos que usted esté tomando ahora o que esté planificando tomar durante su tratamiento con gabapentina.
2. Debe informar a su médico si se encuentra embarazada, o si piensa quedar embarazada, o si se embaraza mientras usted está tomando gabapentina.
3. La gabapentina se excreta por la leche humana y se desconoce el efecto sobre el bebé que la recibe. Usted debe informar a su médico si está amamantando a un bebé. (ver sección Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia: Lactancia).
4. La gabapentina puede afectar su capacidad para conducir un vehículo u operar maquinaria potencialmente peligrosa. Hasta que usted identifique que este medicamento no afecta su capacidad para realizar estas actividades, no conduzca vehículos ni opere maquinaria potencialmente peligrosa.
5. Usted no debe dejar pasar más de 12 horas entre las dosis de gabapentina para evitar la aparición de convulsiones por supresión.

6. Antes de iniciar el tratamiento con gabapentina, el paciente debe ser instruido para que esté al tanto de que la erupción u otros signos o síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre o linfadenopatía puede anunciar un evento médico serio y que el paciente debe reportar cualquier acontecimiento de inmediato al médico.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinarias

Es preciso advertir a los pacientes que no deben conducir vehículos u operar maquinarias potencialmente peligrosas hasta tanto no haya evidencia de que la medicación no va a afectar su capacidad de desempeñar estas actividades.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Fertilidad

No hay ningún efecto sobre la fertilidad en estudios con animales (ver sección Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad).

Embarazo

Gabapentina cruza la barrera placentaria humana.

Se han informado malformaciones congénitas y resultados adversos durante la gestación con la administración de gabapentina; sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y no se pueden obtener conclusiones definitivas sobre si existe una relación causal entre gabapentina y un incremento del riesgo de malformaciones congénitas u otros resultados adversos en la gestación si se consume durante el embarazo. El riesgo de que ocurran defectos durante el 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 Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre fertilidad). 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 por la leche humana. Dado que se desconoce el efecto sobre el lactante, se deberá tener precaución cuando se administre gabapentina a una madre que amamanta. La gabapentina sólo se usará en madres que amamantan cuando los beneficios claramente superan a los riesgos.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Epilepsia

Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en estudios de terapia adjunta y fue bien tolerado. De estos, 543 pacientes participaron en estudios clínicos controlados. Dado que la gabapentina casi siempre se administró en combinación con otros agentes antiepilépticos, no fue posible determinar cuál de ellos, si lo hubo, se asoció con eventos adversos.

También se ha evaluado a la gabapentina en monoterapia en más de 600 pacientes. Los eventos adversos fueron en general de intensidad leve a moderada.

Incidencia en estudios clínicos controlados de terapia adjunta

En la Tabla 1 se enumeran los signos y síntomas que surgieron del tratamiento y que se presentaron en por lo menos 1% de los pacientes con convulsiones parciales que tomaron parte en estudios clínicos de terapia adjunta controlados con placebo. En estos estudios se añadió bien sea gabapentina o placebo a la terapia antiepiléptica actual del paciente. Los eventos adversos informados fueron por lo general leves a moderados.

Tabla 1. Resumen de signos y síntomas que aparecieron durante el tratamiento en $\geq 1\%$ de pacientes que recibieron gabapentina en estudios de terapia adjunta controlados con placebo

COSTART Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina ^a N=543		Placebo ^a N=378	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
Cuerpo como un todo				
Dolor abdominal	10	1.8	9	2.4
Dolor de espalda	10	1.8	2	0.5
Fatiga	60	11.0	19	5.0
Fiebre	7	1.3	5	1.3
Dolor de cabeza	44	8.1	34	9.0
Infección viral	7	1.3	8	2.1
Cardiovascular				
Vasodilatación	6	1.1	1	0.3
Sistema digestivo				
Constipación	8	1.5	3	0.8
Anomalías dentales	8	1.5	1	0.3
Diarrea	7	1.3	8	2.1
Dispepsia	12	2.2	2	0.5
Aumento del apetito	6	1.1	3	0.8
Boca o garganta secas	9	1.7	2	0.5
Náusea y/o vómito	33	6.1	27	7.1
Hematológico y Linfático				
Leucopenia	6	1.1	2	0.5
Disminución de los leucocitos	6	1.1	2	0.5
Metabólico y nutricional				
Edema periférico	9	1.7	2	0.5
Aumento de peso	16	2.9	6	1.6
Sistema musculoesquelético				
Fractura	6	1.1	3	0.8
Mialgias	11	2.0	7	1.9
Sistema nervioso				
Amnesia	12	2.2	0	0.0
Ataxia	68	12.5	21	5.6
Confusión	9	1.7	7	1.9
Coordinación anormal	6	1.1	1	0.3
Depresión	10	1.8	4	1.1
Mareo	93	17.1	26	6.9
Disartria	13	2.4	2	0.5
Labilidad emocional	6	1.1	5	1.3
Insomnio	6	1.1	7	1.9
Nerviosismo	13	2.4	7	1.9
Nistagmos	45	8.3	15	4.0
Somnolencia	105	19.3	33	8.7
Anomalías del pensamiento	9	1.7	5	1.3
Temblor	37	6.8	12	3.2
Fasciculaciones	7	1.3	2	0.5
Sistema respiratorio				
Tos	10	1.8	5	1.3
Faringitis	15	2.8	6	1.6
Rinitis	22	4.1	14	3.7
Piel y anexos				
Abrasión	7	1.3	0	0.0
Acné	6	1.1	5	1.3
Prurito	7	1.3	2	0.5
Erupción	8	1.5	6	1.6
Sentidos especiales				
Ambliopía	23	4.2	4	1.1
Diplopía	32	5.9	7	1.9
Sistema urogenital				
Impotencia	8	1.5	4	1.1

a. Incluye terapia concomitante con fármacos antiepilépticos

Pts: pacientes

Otros eventos adversos observados durante todos los estudios clínicos

Terapia adjunta

A continuación, se resumen aquellos eventos que se presentaron en por lo menos 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adjunta en cualquier estudio clínico y que no están descritos en la sección anterior como signos y síntomas de aparición frecuente que surgen del tratamiento durante estudios controlados con placebo.

Síntomas generales: astenia, malestar general, edema facial

Sistema cardiovascular: hipertensión

Sistema digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis

Sistemas hematológico y linfático: púrpura, casi siempre descrita en forma de equimosis secundarias a traumatismos físicos

Sistema musculoesquelético: artralgia

Sistema nervioso: vértigo; hiperquinesia; aumento, disminución o desaparición de los reflejos, parestesia, ansiedad, hostilidad.

Sistema respiratorio: neumonía

Sistema urogenital: infección del tracto urinario

Sentidos especiales: anomalía visual casi siempre descrita como trastorno visual

Monoterapia

No se reportaron eventos adversos nuevos o inesperados durante los estudios clínicos para monoterapia. Mareo, ataxia, somnolencia, parestesia, y nistagmo mostraron una relación con la dosis cuando se compararon 300 mg/día a 3600 mg/día.

Uso geriátrico

Cincuenta y nueve individuos de 65 años de edad o mayores recibieron gabapentina en estudios clínicos previos a la comercialización. Los efectos secundarios informados por estos pacientes no difirieron en su clase de los informados en individuos más jóvenes. Ha de ajustarse la dosis en los pacientes que tienen función renal comprometida. (ver sección Dosis y vía de administración – Ajuste de la dosis en deterioro de la función renal para pacientes con dolor neuropático o epilepsia y Ajuste de la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis).

Uso pediátrico

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

Tabla 2. Incidencia de eventos adversos que surgieron en el tratamiento en niños de 3 a 12 años de edad en estudios controlados de adición (Eventos en por lo menos 2% de los pacientes de Gabapentina y que fueron numéricamente más frecuentes que en el grupo de placebo)

Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina ^a N=119 %	Placebo ^a N=128 %
Organismo como un todo		
Infección viral	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Aumento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
Sistema digestivo		
Náusea y/o vómito	8.4	7.0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8.4	4.7
Hostilidad	7.6	2.3
Labilidad emocional	4.2	1.6
Mareo	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3.4	0.8
Infección respiratoria	2.5	0.8

a. Incluye terapia concomitante con fármacos antiepilépticos

Otros eventos en más de 2% de los niños que sobrevivieron con una frecuencia igual o mayor en el grupo de placebo incluyeron: faringitis, infección respiratoria alta, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Abandono del tratamiento debido a eventos adversos

Terapia adjunta

Aproximadamente 7% de los más de 2000 voluntarios sanos y pacientes con epilepsia, espasticidad o migraña que recibieron gabapentina en estudios clínicos se retiró a causa de eventos adversos.

En todos los estudios clínicos, los eventos que se presentaron con más frecuencia como contribuyentes a la discontinuación de gabapentina fueron somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y náusea y/o vómito. Casi todos los participantes tuvieron múltiples quejas, ninguna de las cuales pudo ser caracterizada como primaria.

Monoterapia

Aproximadamente 8% de los 659 pacientes que recibieron gabapentina como monoterapia o conversión a monoterapia en estudios previos al mercadeo abandonó el tratamiento a causa de un evento adverso. Los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron con el abandono fueron mareo, nerviosismo, aumento de peso, náuseas y/o vómito y somnolencia.

Niños

Aproximadamente 8% de los 292 niños de 3 a 12 años de edad que recibieron gabapentina en estudios clínicos suspendió el tratamiento a causa de un evento adverso. Los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron con la suspensión en los niños fueron somnolencia, hiperquinesia y hostilidad.

Dolor neuropático

Tabla 3. Resumen de signos y síntomas que surgen del tratamiento en $\geq 1\%$ de 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	(%)
Cuerpo como un todo				
Dolor abdominal	23	2.8	17	3.2
Lesión accidental	32	3.9	17	3.2
Astenia	41	5.0	25	4.7
Dolor de espalda	19	2.3	8	1.5
Síndrome gripal	21	2.6	14	2.6
Cefalea	45	5.5	33	6.1
Infección	38	4.6	40	7.4
Dolor	30	3.7	36	6.7
Sistema digestivo				
Constipación	19	2.3	9	1.7
Diarrea	46	5.6	24	4.5
Boca seca	27	3.3	5	0.9
Dispepsia	16	1.9	10	1.9
Flatulencia	14	1.7	6	1.1
Náusea	45	5.5	29	5.4
Vómito	16	1.9	13	2.4
Metabólico y Nutricional				
Edema periférico	44	5.4	14	2.6
Aumento de peso	14	1.7	0	0.0
Sistema nervioso				
Marcha anormal	9	1.1	0	0.0
Amnesia	15	1.8	3	0.6
Ataxia	19	2.3	0	0.0
Confusión	15	1.8	5	0.9
Mareo	173	21.1	35	6.5
Hipoestesia	11	1.3	3	0.6
Somnolencia	132	16.1	27	5.0
Alteraciones del pensamiento	12	1.5	0	0.0

COSTART Sistema corporal Evento adverso	Gabapentina N=821		Placebo N=537	
	n de Pts	(%)	n de Pts	(%)
Temblor	9	1.1	6	1.1
Vértigo	8	1.0	2	0.4
Sistema respiratorio				
Disnea	9	1.1	3	0.6
Faringitis	15	1.8	7	1.3
Piel y anexos				
Erupción	14	1.7	4	0.7
Sentidos especiales				
Ambliopía	15	1.8	2	0.4

Experiencia posterior a la comercialización

Se reportaron muertes repentinas, inexplicables, cuya relación causal con el tratamiento con gabapentina no ha sido establecida.

Otros eventos adversos informados posteriores a la comercialización incluyen: incremento en sangre de creatina fosfoquinasa, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, agitación, reacción alérgica incluida urticaria, alopecia, anafilaxia, angioedema, hiperglucemia e hipoglucemia (observadas con mayor frecuencia en pacientes con diabetes), hipertrofia mamaria, dolor en el pecho, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, elevación de los valores en las pruebas de la función hepática (PFH), eritema multiforme, caídas, edema generalizado, ginecomastia, alucinaciones, hepatitis, hipersensibilidad incluyendo reacciones sistémicas, hiponatremia, ictericia, pérdida del conocimiento, trastornos del movimiento como coreoatetosis, disquinesia, y distonía, mioclonía, palpitaciones, pancreatitis, disfunción sexual (incluidos cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia), síndrome de Stevens-Johnson, trombocitopenia, tinnitus e incontinencia urinaria.

También se ha informado de eventos adversos que siguen a la interrupción brusca de gabapentina. Los eventos informados con mayor frecuencia fueron ansiedad, insomnio, náusea, dolor y sudoración.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Hay informes de casos espontáneos y bibliográficos de depresión respiratoria, sedación y muerte asociadas con la gabapentina cuando se administra simultáneamente con depresores del SNC, incluidos los opioides. En algunos de estos informes, los autores consideraron que la combinación de gabapentina con opioides era motivo de particular inquietud en pacientes delicados, en pacientes ancianos, en pacientes con una enfermedad respiratoria subyacente, con polifarmacia y en pacientes con trastornos de abuso de sustancias.

Morfina

En un estudio clínico en el cual participaron voluntarios sanos (N=12), cuando se administró una cápsula de morfina de liberación controlada de 60 mg 2 horas antes de una cápsula de gabapentina de 600 mg, el ABC promedio de gabapentina aumentó 44% comparado con la gabapentina administrado sin morfina. Esto se asoció con un aumento del umbral de dolor (prueba de presión en frío). No se ha definido el significado clínico de estos cambios. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la morfina no se vieron afectados por la administración de gabapentina 2 horas después de la morfina. Los efectos secundarios mediados por los opioides que se observan en asociación con la morfina más gabapentina no difirieron en grado significativo de los de morfina más placebo. Se desconoce la magnitud de la interacción con otras dosis (ver sección Precauciones generales).

No se ha observado interacción entre la gabapentina y fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, o carbamazepina. La farmacocinética del estado de equilibrio de gabapentina es similar en sujetos sanos y en pacientes con epilepsia que reciben estos agentes antiepilépticos.

La administración concomitante de gabapentina con anticonceptivos orales que contienen noretindrona y/o etinilestradiol, no tiene influencia sobre la farmacocinética del estado de equilibrio de ninguno de los componentes.

La administración concomitante de gabapentina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio, disminuye la biodisponibilidad de gabapentina en aproximadamente 20%. Se recomienda tomar la gabapentina cerca de 2 horas después de la administración del antiácido.

La excreción renal de gabapentina no resulta alterada por el probenecid.

La ligera disminución en la excreción renal de gabapentina, que se observa cuando se administra concomitantemente con cimetidina, no se espera que tenga importancia clínica.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Carcinogénesis

La gabapentina se dio en la dieta a ratones en dosis de 200, 600, y 2000 mg/kg/día y a ratas en dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día durante 2 años. Se encontró un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células de los acinos pancreáticos sólo en las ratas macho en las dosis más altas. Las concentraciones plasmáticas pico del fármaco en ratas a 2000 mg/kg/día fueron 10 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en los seres humanos que recibieron 3600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron cánceres de bajo grado de malignidad, los cuales no afectaron la supervivencia, no hicieron metástasis ni invadieron los tejidos circundantes, y fueron similares a los que se observan en los controles simultáneos. La relevancia de estos tumores pancreáticos de células acinares en ratas macho para el riesgo de carcinogénesis en los seres humanos no está clara.

Mutagénesis

La gabapentina no mostró potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en pruebas estándar en las que se usaron células bacterianas o de mamífero. La gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamíferos *in vitro* o *in vivo*, y no 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 2000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria en humanos, con base en mg/m²).

Teratogénesis

La gabapentina no aumentó la incidencia de malformaciones, comparado con los controles, en las descendencias de ratas, ratones o conejos en dosis de hasta 50, 30 y 25 veces, respectivamente, la dosis humana diaria de 3600 mg, (4, 5 u 8 veces, respectivamente, la dosis humana diaria, con base en mg/m²).

La gabapentina indujo un retardo en la osificación del cráneo, las vértebras, los cuartos delanteros y los cuartos traseros de los roedores, indicando un retardo del crecimiento fetal. Estos efectos se presentaron cuando las ratas preñadas recibieron dosis orales de 1000 o 3000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas que recibieron 2000 mg/kg/día antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Dichas dosis representan aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg con base en mg/m².

No se observaron efectos en ratones hembras preñadas que recibieron 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana diaria, con base en mg/m²).

Se observó un aumento de la incidencia de hidroureter o hidronefrosis en ratas que recibieron 2000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general, 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología: y 500, 1000, y 2000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. Se desconoce el significado de estos hallazgos, pero han sido asociados con retardo del desarrollo. Estas dosis también corresponden a aproximadamente 1 a 5 veces la dosis humana de 3600 mg, con base en mg/m².

En un estudio de teratología en conejos se presentó un aumento de la incidencia de pérdida fetal post-implantación en conejos hembras con 60, 300, y 1500 mg/kg/día administradas durante la organogénesis. Estas dosis corresponden a aproximadamente 1/4 a 8 veces la dosis humana diaria de 3600 mg con base en mg/m².

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Generalidades

Gabapentina se administra por vía oral con o sin alimentos.

Cuando a juicio del médico exista la necesidad de reducir, suspender, o sustituir el medicamento por uno alternativo, esto deberá tener lugar de manera gradual durante un periodo mínimo de una semana.

Epilepsia

Adultos y niños mayores de 12 años de edad.

En estudios clínicos, el intervalo efectivo de dosificación fue de 900 mg/día a 3600 mg/día. La terapia se puede iniciar administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1, o titulando la dosis (TABLA 4). En lo sucesivo, la dosis se puede aumentar en dosis iguales divididas hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Dosis de hasta 4800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos de larga duración. El tiempo máximo entre las dosis del esquema tres veces al día no debe exceder las 12 horas a fin de evitar las convulsiones por supresión.

Tabla 4. Tabla de dosificación: Titulación inicial

Dosis	Día 1	Día 2	Día 3
900 mg	300 mg QD ^a	300 mg BID ^b	300 mg TID ^c
	a QD = una vez al día	b BID = dos veces al día	c TID = tres veces al día

Niños de 3 a 12 años de edad

La dosis inicial debe variar de 10 a 15 mg/kg/día dados en dosis iguales divididas (tres veces al día), y alcanzar la dosis efectiva mediante titulación ascendente durante un periodo aproximado 3 tres días. La dosis efectiva de gabapentina en niños mayores de 5 años de edad es de 25 a 35 mg/kg/día administrados en dosis iguales divididas (tres veces al día). La dosis efectiva en niños de 3 a menos de 5 años de edad es de 40 mg/kg/día dados en dosis iguales divididas (tres veces al día). Dosis de hasta 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico de largo plazo. El intervalo máximo de tiempo entre las dosis no debe exceder las 12 horas.

No es necesario vigilar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia. Además, se puede usar la gabapentina en combinación con otros fármacos antiepilépticos sin preocuparse por la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de los otros fármacos antiepilépticos.

Dolor neuropático en adultos

La dosis de inicio es de 900 mg/día dada en tres dosis iguales divididas, y se puede aumentar si se considera necesario, con base en la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. La terapia debe comenzar titulando la dosis (Tabla 4).

Ajuste de la dosis en pacientes con dolor neuropático o epilepsia y deterioro de la función renal:
Se recomienda hacer ajuste de la dosis en pacientes que tienen comprometida la función renal (Tabla 5) y/o los que se encuentran en programa de hemodiálisis.

Tabla 5. Dosificación de gabapentina en adultos con base en la función renal

Depuración de creatinina (mL/min.)	Dosis diaria total ^a (mg/día)
>80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15	150 ^b -300

- c. La dosis diaria total debe ser administrada en un régimen de tres veces al día. Las dosis que se usan para tratar pacientes con función renal normal (depuración de creatinina ≥ 80 mL/min.) oscilan entre 900 mg/día y 3600 mg/día. Las dosificaciones reducidas son para pacientes que tienen deterioro de la función renal (depuración de creatinina < 79 mL/min.).
- d. Se debe administrar como 300 mg día de por medio.

Ajuste de la dosis en pacientes en hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis que jamás han recibido gabapentina se recomienda una dosis de carga de 300 mg a 400 mg, seguida de 200 mg a 300 mg de gabapentina luego de cada 4 horas de hemodiálisis.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se ha observado toxicidad aguda potencialmente mortal con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g. Los síntomas de las sobredosis incluyeron mareo, visión doble, disartria, somnolencia, pérdida del conocimiento, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron del todo con medidas de soporte. La menor absorción de gabapentina a las dosis más altas puede limitar la absorción del fármaco en el momento de una sobredosis y gracias a ello minimizar la toxicidad.

Si bien es posible eliminar la gabapentina con hemodiálisis, con base en experiencias previas, no suele ser necesario. No obstante, en pacientes que tienen deterioro grave de la función renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

No se identificó una dosis letal oral de gabapentina en ratas y ratones a los que se les dieron dosis hasta de 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad respiratoria, ptosis, hipoactividad o excitación.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con 15, 20 o 30 cápsulas de 300 mg e instructivo anexo.
Caja de cartón con 15, 20 o 30 cápsulas de 400 mg e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo, mujeres en periodo de lactancia y niños menores de 12 años.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.
Km 63. Carretera México -Toluca
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Número SSA: 157M95 SSA

Clave de IPP: 203300415D0121

Fecha de aprobación: 09 de julio de 21

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	
PCO que revisó:	Ana Lucia Salazar Duarte
Fecha de revisión:	15/JUN/2020
Médico que revisó:	Andrea Del Bosque
Fecha de revisión:	22/MAY/2020
Referencia:	CDS 20 (17abr20)
Motivo y descripción del cambio:	Actualizaciones en los rubros de 7. Precauciones Generales y 10. Interacciones Medicamentosas y de otro Género Correcciones ortográficas en 4. Indicaciones Terapéuticas, de redacción en 5. Farmacocinética Y Farmacodinamia, 8. Restricciones De Uso Durante El Embarazo Y La Lactancia, 9. Reacciones Secundarias Y Adversas, 13. Dosis y Vía de Administración y para alinear con Proyecto de marbete 18. Nombre y Domicilio del Laboratorio