FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Acost 300 mg cápsulas duras EFG.
Gabapentina Acost 400 mg cápsulas duras EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gabapentina Acost 300 mg cápsulas: Cada cápsula dura contiene 300 mg de gabapentina.
Gabapentina Acost 400 mg cápsulas: Cada cápsula dura contiene 400 mg de gabapentina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Gabapentina 300 mg cápsulas duras: cápsula de gelatina dura (tamaño 1), con el cuerpo y tapa amarillo opaco.
Gabapentina 400 mg cápsulas duras: cápsula de gelatina dura (tamaño 0), con el cuerpo y tapa marrón opaco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epilepsia
Gabapentina está indicada como terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en niños a partir de los 6 años (ver sección 5.1).
Gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y en adolescentes a partir de los 12 años.
Tratamiento del dolor neuropático periférico
Gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo, la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética, en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

Gabapentina se puede administrar con o sin alimentos y debe tragarse entera con una ingesta suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

En la Tabla 1, se adjunta un esquema de titulación para el inicio de la terapia en todas las indicaciones, que se recomienda para adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Las pautas de dosificación para niños menores de 12 años se encuentran recogidas bajo un epígrafe diferenciado más adelante en esta sección.

Tabla 1		
DIAGRAMA DE DOSIS-TITULACIÓN INICIAL		
Día 1	Día 2	Día 3

300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg tres veces al día

Epilepsia

La epilepsia normalmente requiere una terapia a largo plazo. El médico determinará la dosis en función de la tolerancia y eficacia individual. Cuando a juicio del médico se necesite una reducción de la dosis, interrupción del tratamiento o sustitución con un medicamento alternativo, se deberá hacer de manera gradual a lo largo de una semana como mínimo.

Adultos y adolescentes:

En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3.600 mg/día. El tratamiento debe iniciarse titulando la dosis tal y como se describe en la Tabla 1 o mediante la administración de 300 mg tres veces al día (TVD) en el Día 1. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas. Dosis por encima de los 4.800 mg/día han sido bien toleradas en estudios clínicos abiertos a largo plazo. La dosis diaria total se debe dividir en 3 dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis para prevenir las convulsiones.

Niños a partir de los 6 años:

La dosis inicial debe ser de 10 a 15 mg/kg/día y la dosis efectiva se alcanza mediante el incremento de la titulación a lo largo de un periodo aproximado de 3 días. La dosis efectiva de gabapentina en niños a partir de los 6 años es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis por encima de 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia con la misma. Además, gabapentina puede ser usada en combinación con otros antiepilépticos sin que se produzcan alteraciones de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o de las concentraciones séricas de otros antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos

La terapia se puede iniciar mediante titulación de la dosis tal y como muestra la Tabla 1. De forma alternativa, la dosis inicial es de 900 mg/día repartida en tres tomas iguales. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada 2-3 días hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo, en la neuropatía diabética y en la neuralgia post-herpética, en ensayos clínicos de más

de 5 meses de duración. En caso de que el paciente necesite tratamiento del dolor neuropático periférico durante más de 5 meses, el médico debe evaluar la situación clínica del paciente y determinar la necesidad de una terapia adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones

En pacientes con un estado general de salud débil, por ejemplo, con bajo peso corporal, tras un trasplante de órgano, etc., la dosis se ha de titular más lentamente, incluso mediante el empleo de dosis menores o de mayores intervalos entre los incrementos de dosis.

Uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años)

Los pacientes ancianos pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal con la edad (ver Tabla 2). La somnolencia, el edema periférico y la astenia pueden ser más frecuentes en pacientes ancianos.

Pacientes con la función renal alterada

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

Tabla 2	
DOSIS DE GABAPENTINA EN ADULTOS SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL	
Aclaramiento 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[c]	150[b]-300

[a] La dosis diaria total debe administrarse repartida en tres tomas al día. Las dosis reducidas son para pacientes con alteración renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).
[b] Deben administrarse 300 mg en días alternos.
[c] En pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min, se ha de reducir la dosis diaria en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7.5 ml/min deben recibir la mitad de la dosis diaria que reciben los pacientes con un aclaramiento de 15 ml/min).

Uso en pacientes sometidos a hemodiálisis

Para los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis. En los días en que no se dializa, no debe tratarse con gabapentina.

Para los pacientes con deterioro de la función renal sometidos a hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe basarse en las recomendaciones de dosis dadas en la Tabla 2. Adicionalmente a la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si un paciente tratado con gabapentina desarrolla pancreatitis aguda, debe considerarse la interrupción de gabapentina (ver sección 4.8).

Aunque no existe evidencia de crisis de rebote con gabapentina, una retirada brusca de los fármacos anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar un estatus epiléptico (ver sección 4.2).

Al igual que con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes tratados con gabapentina pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisis o la aparición de nuevos tipos de crisis.

Al igual que ocurre con otros antiepilépticos, los intentos de retirar los medicamentos antiepilépticos concomitantes a pacientes refractarios en tratamiento con más de un antiepiléptico para conseguir la monoterapia con gabapentina, tiene un índice de éxito bajo.

Gabapentina no se considera eficaz en el tratamiento de crisis generalizadas primarias, tales como las ausencias, pudiendo agravar este tipo de crisis en algunos pacientes. Por lo tanto, gabapentina debe usarse con precaución en pacientes con crisis mixtas incluyendo ausencias.

No se han realizado estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes de 65 años de edad en adelante. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, apareció somnolencia, edema periférico y astenia en un porcentaje algo más alto en pacientes a partir de 65 años de edad que en pacientes más jóvenes. Aparte de estos hallazgos, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican que haya un perfil de reacciones adversas diferente del observado en los pacientes más jóvenes.

Los efectos de la terapia con gabapentina a largo plazo (más de 36 semanas) sobre el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo en niños y adolescentes no se han estudiado adecuadamente. Por lo tanto los beneficios de la terapia prolongada deben sopesarse frente a los riesgos potenciales de la misma.

Se han notificado pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo llevado a cabo con medicamentos antiepilépticos ha mostrado un pequeño aumento del riesgo de padecer pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo de dicho riesgo y la información disponible al respecto no excluye la posibilidad de un aumento de tal riesgo para gabapentina. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados en cuanto a los síntomas relativos a los pensamientos y comportamientos suicidas, y se ha de tener en cuenta el tratamiento adecuado para tales síntomas. Debe advertirse a los pacientes (y a los cuidadores) que busquen asesoramiento médico adecuado en el caso en el que se presenten pensamientos y comportamientos suicidas.

Pruebas de laboratorio

Se pueden obtener lecturas de falsos positivos en la determinación semi-cuantitativa de las proteínas totales en orina con los análisis de tiras reactivas. Por lo tanto, se recomienda verificar el resultado positivo de estas tiras mediante métodos basados en un principio analítico diferente, tales como el método Biuret, turbidimétrico o los métodos de fijación de colorantes, o bien utilizar estos métodos alternativos desde el inicio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), se administró una cápsula de morfina de 60 mg de liberación controlada 2 horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de gabapentina, observándose un aumento de un 44% en la media del AUC de gabapentina comparado con la de gabapentina administrada sin morfina. Por tanto, los pacientes deben ser cuidadosamente controlados para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, debiendo reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o morfina.

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

La farmacocinética de gabapentina en estado estacionario es similar en sujetos sanos a la observada en pacientes con epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos.

La coadministración de gabapentina con anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado estacionario de ambos componentes.

La coadministración de gabapentina con antiácidos, que contengan aluminio o magnesio, reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina dos horas después de la administración de antiácidos.

La excreción renal de gabapentina no se altera con la administración de probenecid.

Se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, hecho del que no se espera que tenga relevancia clínica.

4.6 Embarazo y lactancia

Riesgo asociado a la epilepsia y a los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de padecer defectos en el nacimiento se ve aumentado en 2-3 veces en los niños de madres tratadas con un medicamento antiepiléptico. Los que más frecuentemente aparecen son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y anomalías del tubo neural. Una terapia múltiple con medicamentos antiepilépticos puede asociarse a un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, por tanto es importante que se trate con monoterapia siempre que sea posible. Se ha de dar consejo específico a las mujeres que quieran quedarse embarazadas o estén en edad fértil, y revisar la necesidad del tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No se debe interrumpir repentinamente el tratamiento antiepiléptico ya que esto puede llevar a una crisis importante que puede tener graves consecuencias tanto para la madre como para el feto. Raramente se ha observado retraso en el desarrollo en niños de madres con epilepsia. No es posible diferenciar si el retraso en el desarrollo puede estar causado por factores genéticos, sociales, por la epilepsia materna o el tratamiento antiepiléptico.

Riesgo asociado a gabapentina

No existen datos suficientes sobre la utilización de gabapentina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. Gabapentina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al riesgo potencial para el feto.

No se puede concluir si gabapentina está asociada con un aumento del riesgo de malformaciones congénitas cuando se administra durante el embarazo, debido a la epilepsia en si misma y a la presencia de medicamentos antiepilépticos concomitantes en los embarazos que se notificaron.

Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, debe prestarse atención cuando se administre gabapentina a madres lactantes. Gabapentina solo se utilizará en madres lactantes, si los beneficios superan claramente los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de gabapentina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede causar somnolencia, mareo u otros síntomas relacionados. Aún siendo leves o moderadas, estas reacciones adversas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria. Esto ocurre especialmente al comienzo del tratamiento y después de aumentar la dosis.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos llevados a cabo en epilepsia (en combinación y en monoterapia) y dolor neuropático se adjuntan en la lista siguiente ordenadas por sistema y frecuencia [muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). En los estudios clínicos, cuando una reacción adversa se observó a frecuencias distintas, se le asignó la frecuencia más alta.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada frecuencia.

Infecciones e infestaciones
Muy frecuentes: Infección viral.
Frecuentes: Neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Frecuentes: Leucopenia.
Raros: Trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico
Raros: Reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición
Frecuentes: Anorexia, aumento del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: Hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal.
Raros: Alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Somnolencia, mareos, ataxia.
Frecuentes: Convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, dolor de cabeza, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, descenso o ausencia de reflejos.
Raros: Trastornos del movimiento (por ejemplo, coreoatetosis, discinesia, distonía).

Trastornos oculares
Frecuentes: Alteraciones visuales tales como ambliopía, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto
Frecuentes: Vértigo.
Raros: Tinnitus.

Trastornos cardíacos
Raros: Palpitaciones.

Trastornos vasculares
Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: Disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis.

Trastornos gastrointestinales
Frecuentes: Vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia.
Raros: Pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares
Raros: Hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Edema facial, púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné.
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: Artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos.

Trastornos renales y urinarios
Poco frecuentes: Incontinencia.
Raros: Insuficiencia renal aguda.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes: Impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, fiebre.

Frecuentes: Edema periférico ó generalizado, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal.

Raros: Reacciones por síndrome de retirada (principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), dolor de pecho. Se han notificado muertes inesperadas, en las que no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina.

Exploraciones complementarias

Frecuentes: Disminución del recuento leucocitario, aumento de peso.

Raros: Fluctuaciones de la glucemia en pacientes con diabetes, aumento en los valores de los análisis de función hepática.

Lesiones traumáticas e intoxicaciones

Frecuentes: Lesiones accidentales, fractura, abrasión.

Se han notificado casos de pancreatitis aguda durante el tratamiento con gabapentina. La relación de causalidad con gabapentina no está clara (ver sección 4.4).

Infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis sólo se han notificado en ensayos clínicos en niños. Además en los ensayos clínicos en niños se han notificado frecuentemente comportamientos agresivos e hipercinesia.

4.9 Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad aguda que pudiera poner en peligro la vida. Los síntomas de sobredosis incluyen mareo, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento de soporte. La reducida absorción de gabapentina a dosis más alta puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad por sobredosis.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, de acuerdo a la experiencia previa, esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con alteración grave de la función renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

No se ha identificado una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyen ataxia, dificultad al respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12.

El mecanismo de acción exacto de gabapentina no se conoce.

Gabapentina está estructuralmente relacionada con el neurotransmisor GABA (ácido gammaaminobutírico) pero su mecanismo de acción es diferente al de otros principios activos que interaccionan con las sinapsis del GABA incluyendo el valproato, barbituratos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la recaptación de GABA, agonistas del GABA y profármacos del GABA. Los estudios *in vitro* con la gabapentina radiomarcada han caracterizado un nuevo lugar de unión de péptidos en los tejidos cerebrales de rata incluyendo el neocortex y el hipocampo que pueden estar relacionados con la actividad anticonvulsivante y analgésica de gabapentina y sus derivados estructurales. La subunidad alfa2–delta de los canales de calcio dependientes de voltaje ha sido identificada como el sitio de unión de gabapentina.

Gabapentina a concentraciones terapéuticas no se une a los receptores de otros fármacos habituales ni a los receptores de los neurotransmisores cerebrales incluyendo los receptores del $GABA_A$, $GABA_B$, benzodiazepinas, glutamato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Gabapentina no interacciona con los canales de sodio *in vitro* y en consecuencia difiere de fenitoína y carbamazepina. La gabapentina reduce parcialmente la respuesta al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de ensayo *in vitro*, pero solo a concentraciones superiores a 100 µM, que no se alcanzan *in vivo*. Gabapentina reduce ligeramente la liberación de los monoamino neurotransmisores *in vitro*. La administración de gabapentina a ratas aumenta el recambio de GABA en varias áreas cerebrales de forma similar al valproato sódico, pero en distintas regiones del cerebro. No se ha establecido la importancia de estas diversas acciones de gabapentina en relación a los efectos anticonvulsivantes. En los animales, gabapentina accede fácilmente al cerebro e impide las convulsiones del electroshock máximo, de los convulsivantes químicos incluyendo los inhibidores de la síntesis del GABA y en modelos genéticos de convulsiones.

Un estudio clínico de terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales llevado a cabo en sujetos pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, demostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en el 50% del índice de respondedores a favor del grupo de gabapentina en comparación con placebo. Análisis adicionales post-hoc de las tasas de respondedores por edad no revelaron un efecto de la edad estadísticamente significativo, ni tampoco que responda a una variable continua o dicotómica (grupos de edades de 3-5 y de 6-12 años). Los datos procedentes de los análisis adicionales post-hoc se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta (Mejoría ≥ 50%) de la población MITT* por tratamiento y edad			
Categoría de edad	Placebo	Gabapentina	Valor de P
< 6 años	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 a 12 años	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*La población modificada por intención de tratar se definió como todos los pacientes aleatorizados al grupo de medicación en estudio que además tenían las crisis diarias disponibles para la evaluación durante 28 días tanto en el momento inicial como durante las fases de doble ciego.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina se observaron a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina tiende a disminuir cuando se incrementa la dosis. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de 300 mg

es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, incluyendo un régimen alto de grasas, no presentan un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de gabapentina.

La farmacocinética de gabapentina no se ve afectada por la administración repetida. Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 µg/ml y 20 µg/ml en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de la seguridad o eficacia. En la Tabla 3 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

Tabla 3
Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (%CV) en el estado estacionario tras la administración cada 8 horas

Parámetro farmacocinético	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Media	%CV	Media	%CV	Media	%CV
C_{max} (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•hr/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentración plasmática máxima en el estado estacionario.
t_{max} = Tiempo en alcanzar la $C_{max.}$
T1/2 = Semivida de eliminación.
AUC(0-8) = Área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario frente al tiempo desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración.
Ae% = Porcentaje de dosis eliminada inalterada en orina desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración.
NA = No disponible.

Distribución

Gabapentina no se une a proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución de 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente el 20% de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario. Gabapentina está presente en la leche materna de las madres lactantes.

Metabolismo

No hay evidencia de metabolismo de gabapentina en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas de función mixta responsables del metabolismo de los fármacos.

Eliminación

Gabapentina se elimina inalterada únicamente por excreción renal. La semivida de eliminación de la gabapentina es independiente de la dosis y se mueve en un rango de 5 a 7 horas.

En pacientes ancianos y en aquellos con alteración de la función renal se reduce el aclaramiento plasmático de gabapentina. La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, el aclaramiento plasmático, y el aclaramiento renal son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Gabapentina se elimina del plasma por hemodiálisis. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2).

La farmacocinética de gabapentina en niños se determinó en 50 sujetos sanos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños de más de 5 años de edad son similares a las de los adultos cuando se les administra la dosis de acuerdo a la posología mg/kg.

Linealidad/No-linealidad

La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina disminuye cuando aumenta la dosis, lo que confiere no-linealidad de los parámetros farmacocinéticos entre los que se incluye el parámetro de biodisponibilidad (F) tales como Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinética de eliminación (parámetros farmacocinéticos que no incluyen F como CLr y T1/2) está mejor descrita mediante farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina en el estado estacionario son predecibles a partir de los datos a dosis únicas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Durante 2 años se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600, y 2000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas solo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones plasmáticas en humanos, cuando se les administra 3600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron tumores de bajo grado, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes y fueron similares a los observados en los controles concurrentes. Se desconoce la relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en las ratas macho en cuanto a un riesgo carcinogénico en seres humanos.

Mutagénesis

Gabapentina no tiene potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en ensayos estándar utilizando células de mamíferos o bacterias. Gabapentina no indujo las aberraciones cromosómicas en células de mamífero tanto *in vitro* como *in vivo* y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsters.

Alteraciones en la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria administrada en humanos considerando mg/m^2 de superficie corporal).

Teratogénesis

Gabapetina no aumentó la incidencia de malformaciones, en comparación con el control, en las crías de ratones, ratas o conejos a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente la dosis diaria

en humanos de 3600 mg, (cuatro, cinco u ocho veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m2)

Gabapentina indujo retraso en la osificación del cráneo, vértebras, extremidades superiores e inferiores en roedores, indicativos de un retraso en el crecimiento fetal.
Estos efectos aparecen cuando se administran dosis de 1000 ó 3000 mg/kg/día a ratones gestantes durante la organogénesis, y dosis de 500, 1000, ó 2000 mg/kg a ratas antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3600 mg sobre la pauta de mg/m2.

No se observó ningún efecto en ratones gestantes a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m2).

Se observó un aumento en la incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas a dosis de 2000 mg/kg/día en un estudio en fertilidad y reproducción general, a 1500 mg/kg/día en un estudio de teratología, y a 500, 1000, y 2000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. No se conoce la importancia de estos hallazgos, aunque han sido asociados con el retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3600 mg sobre la pauta de mg/m2.

En un estudio de teratología en conejos hubo un aumento de la incidencia de pérdida fetal post implantación, cuando se les administraron dosis de 60, 300 y 1500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente de 1/4 a 8 veces la dosis en humanos de 3600 mg sobre la pauta de mg/m2.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:
Almidón de maíz pregelatinizado (sin gluten).
Almidón de maíz (sin gluten).
Talco.
Sílice coloidal anhidra.

Cubierta de la cápsula:
Gelatina.
Laurilsulfato sódico.

Además, en las cápsulas duras de 300 mg:
Dióxido de titanio (E 171),
Óxido de hierro amarillo (E 172).

Además, en las cápsulas duras de 400 mg:
Dióxido de titanio (E 171),
Óxido de hierro amarillo (E 172),
Óxido de hierro rojo (E 172).

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC/PE/PVDC/Alu

Gabapentina ACOST 300 mg cápsulas duras:
Blister20, 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 y 500 cápsulas duras.

Gabapentina ACOST 400 mg cápsulas duras:
Blister: 20, 30, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200 y 500 cápsulas duras

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Centro Empresarial Osa Mayor
Avda. Osa Mayor nº 4
28028-Aravaca (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gabapentina Acost 300 mg cápsulas duras EFG: 69.822
Gabapentina Acost 400 mg cápsulas duras EFG: 69.825

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

Mayo de 2008.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2009