FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina STADA Genéricos 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Gabapentina STADA Genéricos 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película de 600 mg contiene 600 mg de gabapentina.
Cada comprimido recubierto con película de 800 mg contiene 800 mg de gabapentina.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película de 600 mg contiene 0,64 mg de lecitina de soja.
Cada comprimido recubierto con película de 800 mg contiene 0,84 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Los comprimidos de Gabapentina STADA Genéricos 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG son comprimidos blancos, en forma de cápsula y recubiertos con película, con un logotipo (600) grabado en una cara.

Los comprimidos de Gabapentina STADA Genéricos 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG son comprimidos blancos, en forma de cápsula y recubiertos con película.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

La gabapentina está indicada como tratamiento adyuvante de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y niños a partir de los seis años (ver sección 5.1).

La gabapentina está indicada como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y adolescentes a partir de los 12 años.

Tratamiento del dolor neuropático periférico

La gabapentina está indicada para el tratamiento del dolor neuropático periférico, por ejemplo, la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Vía oral.

La gabapentina puede administrarse con o sin alimentos, y el comprimido debe deglutirse entero, con una ingesta suficiente de líquidos (por ejemplo, un vaso de agua).

En la tabla 1 se describe un esquema de ajuste de la dosis para todas las indicaciones, que se recomienda para los adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Las instrucciones de dosificación para los niños menores de 12 años se presentan recogidas bajo un epígrafe diferenciado más adelante en esta sección.

Tabla 1.		
CUADRO DE DOSIFICACIÓN - AJUSTE INICIAL DE LA DOSIS		
Día 1	Día 2	Día 3
300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg tres veces al día

Interrupción del tratamiento con gabapentina
Según la práctica clínica actual, si el tratamiento con gabapentina debe interrumpirse, se recomienda hacerlo gradualmente, como mínimo a lo largo de una semana, independientemente de la indicación.

Epilepsia

Normalmente, la epilepsia requiere un tratamiento a largo plazo. El médico a cargo del tratamiento determina la dosificación según la tolerancia y la eficacia individuales.

Adultos y adolescentes:

En los ensayos clínicos, el intervalo de dosificación eficaz fue de 900 a 3600 mg/día. El tratamiento puede iniciarse ajustando la dosis como se explica en la tabla 1, o administrando 300 mg tres veces al día en el primer día. Después, según la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede aumentarse en incrementos de 300 mg/día, cada 2-3 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 3600 mg/día. En algunos pacientes concretos puede ser adecuado un ajuste más lento de la dosificación de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/día es de una semana; para alcanzar 2400 mg/día es de un total de dos semanas, y para alcanzar 3600 mg/día, un total de tres semanas. En estudios clínicos abiertos y a largo plazo, dosis por encima de 4800 mg/día han sido bien toleradas. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis únicas; el intervalo máximo de tiempo entre las dosis no debe ser superior a 12 horas a fin de evitar las convulsiones intercurrentes.

Niños a partir de 6 años:

La dosis inicial debe variar entre 10 y 15 mg/kg al día, y la dosis eficaz se alcanza mediante el ajuste creciente de la dosis durante un periodo de aproximadamente tres días. La dosis eficaz de gabapentina en los niños a partir de seis años es de 25 a 35 mg/kg al día. En un estudio clínico a largo plazo, dosis por encima de 50 mg/kg al día han sido bien toleradas. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis únicas; el intervalo máximo de tiempo entre las dosis no debe ser superior a 12 horas.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar el tratamiento con este fármaco. Además, la gabapentina puede utilizarse asociada a otros medicamentos antiepilépticos sin tener que preocuparse por la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de otros antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos

El tratamiento puede iniciarse ajustando la dosis como muestra la tabla 1. De forma alternativa, la dosis inicial es de 900 mg/día, repartida en tres tomas iguales al día. Por tanto, según la respuesta y la tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día, cada 2 - 3 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 3600 mg/día. En algunos pacientes concretos puede ser adecuado un ajuste más lento de la dosificación de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/día es de una semana; para alcanzar 2400 mg/día es de un total de dos semanas, y para alcanzar 3600 mg/día, un total de tres semanas.

En el tratamiento del dolor neuropático periférico, como en el caso de la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post-herpética, no se han examinado la eficacia y la seguridad en estudios clínicos durante periodos de tratamiento superiores a cinco meses. Si un paciente requiere la administración del fármaco durante un periodo superior a cinco meses para el tratamiento del dolor neuropático periférico, el médico a cargo del tratamiento deberá evaluar el estado clínico del paciente y determinar la necesidad de un tratamiento adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones

En los pacientes con un estado de salud débil, por ejemplo, peso corporal bajo, después de un trasplante de órgano, etc., la dosis debe ajustarse más lentamente, sea con el uso de dosificaciones más bajas o con intervalos más prolongados entre los aumentos de la dosificación.

Uso en las personas de edad avanzada (más de 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar un ajuste de la dosis debido a la disminución de la función renal con la edad (ver tabla 2). En los pacientes de edad avanzada pueden ser más frecuentes la somnolencia, el edema periférico y la astenia.

Uso en pacientes con disfunción renal

En los pacientes con la función renal alterada se recomienda un ajuste de la dosificación, como se describe en la tabla 2, y/o en los pacientes en hemodiálisis, la gabapentina puede utilizarse para seguir las recomendaciones de dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 2.	
DOSIFICACIÓN DE LA GABAPENTINA EN LOS 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 dosificaciones reducidas son para los pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).
[b] Deben administrarse 300 mg en días alternos.

[c] En los pacientes con una aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, la dosis diaria debe disminuirse en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben recibir la mitad de la dosis diaria que la que reciben los pacientes con un aclaramiento de 15 ml/min).

Uso en pacientes sometidos a hemodiálisis

En los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que no han recibido nunca gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg; seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg de gabapentina después de cada cuatro horas de hemodiálisis. En los días sin diálisis no debe haber tratamiento con gabapentina.

En los pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe basarse en las recomendaciones de dosificación de la tabla 2. Además de la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis adicional de 200 a 300 mg después de cada hemodiálisis de cuatro horas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, a la soja, al cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo con gabapentina.

Por tanto, los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y comportamientos suicidas.

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 los pacientes epilépticos puede precipitar un estatus epiléptico (ver sección 4.2).

Al igual que con otros antiepilépticos, algunos pacientes pueden presentar un aumento de la frecuencia de las crisis o la aparición de nuevos tipos de crisis.

Al igual que con otros antiepilépticos, los intentos por retirar los antiepilépticos concomitantes en los pacientes refractarios al tratamiento que reciben más de un antiepiléptico, a fin de alcanzar la monoterapia con gabapentina, tienen una tasa baja de éxito.

La gabapentina no se considera eficaz contra las crisis generalizadas primarias, como las ausencias, y puede agravar estas crisis en algunos pacientes. Por lo tanto, la gabapentina debe utilizarse con precaución en los pacientes con crisis mixtas, incluidas las ausencias.

No se han realizado estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes a partir de los 65 años. 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 que en pacientes de menor edad. Aparte de estas observaciones, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican un perfil de reacciones adversas diferente del observado en los pacientes más jóvenes.

No se han estudiado adecuadamente los efectos del tratamiento a largo plazo (más de 36 semanas) con gabapentina sobre el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo en los niños y adolescentes. Por lo tanto, las ventajas terapéuticas deben sopesarse contra los posibles riesgos de dicho tratamiento.

Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad sistémica graves y potencialmente mortales tales como Erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) en pacientes en tratamiento con antiepilépticos, incluyendo gabapentina (ver sección 4.8).
Es importante señalar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso cuando la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, el paciente debe ser evaluado inmediatamente. Debe interrumpirse el tratamiento con gabapentina si no puede establecerse una etiología alternativa para los signos o síntomas.

Análisis de laboratorio

Pueden obtenerse lecturas de falso positivo en la determinación semi-cuantitativa de las proteínas totales en la orina mediante pruebas de tira reactiva (*dipstick*) Por lo tanto, se recomienda verificar dicho resultado positivo en la tira reactiva mediante métodos basados en un principio analítico diferente, como el método de Biuret, el turbidimétrico o los métodos de tinción con colorante, o bien usar estos otros métodos desde el comienzo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio con voluntarios sanos (n = 12), cuando se administró una cápsula de morfina de 60 mg de liberación controlada dos horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de gabapentina, la media del AUC de gabapentina aumentó el 44%, en comparación con la gabapentina administrada sin morfina. Por lo tanto, debe observarse minuciosamente la presencia de signos de depresión del sistema nervioso central, como somnolencia en los pacientes, y la dosis de gabapentina o morfina debe disminuirse adecuadamente.

No se ha observado interacción entre la gabapentina y el fenobarbital, la fenitoína, el ácido valproico o la carbamacepina.

Las características farmacocinéticas de la gabapentina en estado estacionario son similares en las personas sanas y en los pacientes epilépticos que reciben estos antiepilépticos.

La administración concomitante de gabapentina con anticonceptivos orales que contienen noretindrona, etinilestradiol o ambos no afecta a las características farmacocinéticas en estado estacionario de ninguno de los componentes.

La administración concomitante de gabapentina con antiácidos que contienen aluminio y magnesio disminuye la biodisponibilidad de la gabapentina hasta en un 24%. Se recomienda tomar la gabapentina por lo menos dos horas después de la administración de un antiácido.

La excreción renal de la gabapentina no se altera por 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 Fertilidad, embarazo y lactancia

Riesgo relacionado con la epilepsia y a los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de padecer defectos en el nacimiento está aumentado en un factor de 2 a 3 en los hijos de madres tratadas con un antiepiléptico. Los defectos descritos con mayor frecuencia son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y anomalías del tubo neural. El tratamiento antiepiléptico múltiple puede asociarse a un riesgo más alto de malformaciones congénitas que la monoterapia; por lo tanto, es importante practicar la monoterapia cuando sea posible. Debe proporcionarse atención especializada a las mujeres que tengan probabilidad de quedarse embarazadas o que estén en edad fértil, y debe examinarse la necesidad de tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planea quedarse embarazada. No debe efectuarse una interrupción súbita del tratamiento antiepiléptico, ya que esto puede causar convulsiones intercurrentes, que podrían tener consecuencias graves tanto para la madre como para el feto. Raramente se ha observado un retraso del desarrollo en los niños nacidos de madres con epilepsia. No es posible diferenciar si el retraso en el desarrollo es causado por factores genéticos o sociales, 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 demostrado toxicidad reproductiva (véase 5.3). Se desconoce el riesgo en seres humanos. La gabapentina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el posible beneficio para la madre es claramente superior a los posibles riesgos para el feto.

No puede extraerse ninguna conclusión definitiva sobre si la gabapentina se asocia a un mayor riesgo de malformaciones congénitas cuando se toma durante el embarazo, debido a la propia epilepsia y a la presencia de antiepilépticos concomitantes en los embarazos que se comunicaron.

La gabapentina se excreta por la leche materna. Debido que se desconoce el efecto sobre el lactante alimentado con leche materna, debe tenerse precaución cuando se administra gabapentina a madres lactantes. La gabapentina se utilizará en las mujeres en lactancia sólo si los beneficios superan claramente a los riesgos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La gabapentina puede tener un efecto reducido o moderado sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede causar somnolencia, mareos u otros síntomas relacionados. Incluso si fueran sólo de grado leve o moderado, estas reacciones adversas serían potencialmente peligrosas en los pacientes que conducen o utilizan máquinas. Esto ocurre especialmente al comienzo del tratamiento y después del aumento de la dosis.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos realizados en la epilepsia (en combinación y como monoterapia) y el dolor neuropático se han proporcionado en una única lista, que se presenta a continuación, por clase y frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a< 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1000 a ≤ 1/100) y raros (≥ 1/10.000 a ≤ 1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimar-

se a partir de los datos disponibles). Cuando se observó una reacción adversa a diferentes frecuencias en los estudios clínicos, se asignó a la frecuencia más alta notificada.

En la siguiente lista se incluyen, en cursiva, otras reacciones notificadas a partir de la experiencia postcomercialización, como frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

Sistema corporal	Reacciones adversas al fármaco
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	Infección vírica
Frecuentes	Neumonía, infección respiratoria, infección de las vías urinarias, infección, otitis media.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	Leucopenia.
Frecuencia no conocida	*Trombocitopenia.*
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	Reacciones alérgicas (p. ej. urticaria)
Frecuencia no conocida	*Síndrome de hipersensibilidad, reacción sistémica de aparición variable que puede incluir fiebre, erupción, hepatitis, linfadenopatía,eosinofilia, y a veces otros signos y síntomas.*
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.
Frecuencia no conocida	*Alucinaciones*
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Somnolencia, mareos, ataxia.
Frecuentes	Convulsiones, hipercinesias, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo; aumento, disminución o ausencia de reflejos.
Poco frecuentes	Hipocinesia.
Frecuencia no conocida	*Otros trastornos del movimiento (p. ej. coreoatetosis, discinesia, distonía).*
Trastornos oculares	
Frecuentes	Trastornos visuales como ambliopía, diplopía.
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	Vértigo
Frecuencia no conocida	*Tinnitus*
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes	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 la

	garganta, flatulencia.
Frecuencia no conocida	*Pancreatitis.*
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	*Hepatitis, ictericia.*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Edema facial; púrpura, la mayoría de las veces descrita como hematomas que se producen a consecuencia de traumatismos físicos; erupción cutánea, prurito, acné.
Frecuencia no conocida	*Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4)*
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido subjuntivo y de los huesos	
Frecuentes	Artralgia, mialgia, dolor lumbar, espasmos.
Frecuencia no conocida	*Mioclonías.*
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	*Insuficiencia renal aguda, incontinencia.*
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	Impotencia.
Frecuencia no conocida	*Hipertrofia de la mama, ginecomastia.*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Fatiga, fiebre.
Frecuentes	Edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome seudogripal.
Poco frecuentes	Edema generalizado.
Frecuencia no conocida	*Reacciones de abstinencia (principalmente ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración), dolor torácico. Se han descrito muertes súbitas y no explicadas, en que no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina.*
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	Disminución del recuento leucocitario, aumento de peso.
Poco frecuentes	Aumento de las pruebas de función hepática: SGOT (AST), SGPT (ALT) y bilirrubina.
Frecuencia no conocida	*Fluctuaciones de la glucosa en la sangre en los pacientes con diabetes.*
Lesiones e intoxicación	
Frecuentes	Lesión accidental, fractura, abrasión.

Con el tratamiento con gabapentina se han descrito casos de pancreatitis. La causalidad con la gabapentina no está clara (ver sección 4.4).

En los pacientes en hemodiálisis, debido a insuficiencia renal terminal, se ha descrito miopatía con aumento de las concentraciones de creatina cinasa.

Se han descrito infecciones de las vías respiratorias, otitis media, convulsiones y bronquitis sólo en estudios clínicos en niños. Además, en estudios clínicos realizados con niños, se han comunicado con frecuencia conducta agresiva e hipercinesias.

En casos muy raros, la lecitina de soja causa reacciones alérgicas.

4.9 Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad aguda, que ponga en peligro la vida del paciente. Entre los síntomas de la sobredosis se contaron los mareos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargo y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron completamente mediante tratamiento de soporte. La disminución de la absorción de gabapentina a dosis más altas puede limitar la absorción en el momento de la sobredosificación y, por tanto, puede reducir al mínimo la toxicidad por la sobredosis.

Las sobredosis de gabapentina, especialmente asociada a otros depresores del sistema nervioso central, pueden causar coma.

Aunque la gabapentina puede eliminarse mediante hemodiálisis, a partir de experiencias previas, generalmente no es necesaria. Sin embargo, en los pacientes con insuficiencia renal grave puede estar indicada la hemodiálisis.

En ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg no se identificó una dosis mortal de gabapentina. Los síntomas de toxicidad aguda en animales fueron ataxia, dificultad para respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupos farmacoterapéuticos: Otros antiepilépticos, código ATC: N03AX12

El mecanismo de acción exacto de gabapentina no se conoce.
La gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico), pero su mecanismo de acción es diferente al de varios otros principios activos que interactúan con las sinapsis del GABA, como el valproato, los barbitúricos, las benzodiacepinas, los inhibidores de la GABA transaminasa, los inhibidores de la captación del GABA, los agonistas del GABA y los profármacos del GABA. En estudios *in vitro* con gabapentina radiomarcada se han establecido las características de un nuevo lugar de unión de los péptidos en los tejidos de cerebro de la rata incluyendo el neocórtex y el hipocampo, que pueden guardar relación con la actividad anticonvulsiva y analgésica de la gabapentina y sus derivados estructurales. Se ha identificado que el sitio de unión de la gabapentina es la subunidad α_2-δ de los canales de calcio dependientes de voltaje.

La gabapentina, a concentraciones terapéuticas, no se une a otros receptores comunes de los fármacos o neurotransmisores del cerebro, como los receptores del $GABA_A$, $GABA_B$, benzodiacepina, glutamato, glicina o N-metil-d-aspartato.

La gabapentina no interactúa con los canales de sodio *in vitro*; por lo tanto, difiere de la fenitoína y la carbamacepina. En algunos sistemas de ensayo, *in vitro*, la gabapentina reduce parcialmente las respuestas al agonista del glutamato, el N-metil-D-aspartato (NMDA), pero sólo a concentraciones superiores a 100 μM, que no se alcanzan *in vivo. In vitro*, La gabapentina disminuye ligeramente la liberación de los monoamino neurotransmisores. La administración de gabapentina a ratas aumenta el recambio del GABA en varias regiones encefálicas de manera similar al valproato sódico, aunque en diferentes regiones del cerebro. Queda por establecer la relevancia de estas diversas acciones de la gabapentina en relación a los efectos anticonvulsivos. En animales, la gabapentina entra rápidamente en el cerebro e impide las convulsiones causadas por electrochoque máximo, de convulsivantes químicos, incluidos los inhibidores de la síntesis del GABA, y en modelos genéticos de convulsiones.

En un ensayo clínico de terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales en pacientes pediátricos, de tres a 12 años, se observó una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en la tasa de respondedores del 50%, a favor del grupo tratado con gabapentina, en comparación con el que recibió placebo. Unos análisis adicionales *post-hoc* de las tasas de respondedores por edad no revelaron un efecto estadísticamente significativo de la edad, sea como variable continua o dicotómica (grupos de edad de 3 a 5, y de 6 a 12 años). Los datos de estos análisis adicionales *post-hoc* se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta (≥ 50% mejoría) de la población MITT* por tratamiento y edad			
Categoría de edad	Placebo	Gabapentina	Valor de P
< 6 años	4/21 (19%)	4/17 (23.5%)	0.7362
6 a 12 años	17/99 (17.2%)	20/96 (20.8%)	0.5144

*La población con intención de tratar modificada se definió como todos los pacientes asignados aleatoriamente al medicamento del estudio que también tenían las crisis diarias evaluables durante 28 días, tanto en la fase inicial como en la fase con doble enmascaramiento ("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
Cmax (µg/ml)	4.02	(24)	5.74	(38)	8.71	(29)
tmax (hr)	2.7	(18)	2.1	(54)	1.6	(76)
T1/2 (hr)	5.2	(12)	10.8	(89)	10.6	(41)
AUC (0-8) µg•hr/ml)	24.8	(24)	34.5	(34)	51.4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47.2	(25)	34.4	(37)

Cmax = Concentración plasmática máxima en el estado estacionario.

tmax = Tiempo en alcanzar la Cmax
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 bien descrita mediante farmacocinética lineal.
Las concentraciones plasmáticas de gabapentina en el estado estacionario son predecibles a partir de los datos a dosis única.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Durante dos años se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600 y 2000 mg/kg al día, y a ratas a dosis de 250, 1000 y 2000 mg/kg al día. Se observó un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de tumores de células acinares del páncreas sólo en las ratas machos, a la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas máximas en ratas a 2000 mg/kg al día son 10 veces más altas que las

concentraciones plasmáticas en seres humanos que reciben 3600 mg/día. Los tumores de células acinares del páncreas en ratas machos son neoplasias malignas de bajo grado, no afectaron a la supervivencia, no se metastatizaron ni invadieron el tejido circundante y fueron similares a las observadas en los controles recurrentes. No está clara la relevancia de estos tumores de células acinares del páncreas en ratas machos con el riesgo carcinógeno en los seres humanos.

Mutagénesis

La gabapentina no demostró ningún potencial genotóxico. No fue mutágena *in vitro*, en ensayos estándar con el uso de células bacterianas o mamíferas. La gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamíferos, tanto *in vitro* como *in vivo*, y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsters.

Alteración de la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni la reproducción en ratas, a dosis de hasta 2000 mg/kg (aproximadamente cinco veces la dosis diaria máxima en seres humanos, basada en la superficie corporal en mg/m^2).

Teratogénesis

La gabapentina no aumentó la incidencia de malformaciones, en comparación con el control, en las crías de ratones, ratas o conejos que recibieron dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente, la dosis diaria para seres humanos de 3600 mg (cuatro, cinco u ocho veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m^2).

La gabapentina indujo retraso en la osificación del cráneo, las vértebras, las patas delanteras y las patas traseras en roedores, lo que indica un retraso del crecimiento fetal. Estos efectos se produjeron cuando los ratones gestantes recibieron dosis por vía oral de 1000 ó 3000 mg/kg al día durante la organogénesis, y en ratas que recibieron 500, 1000 ó 2000 mg/kg antes y durante el apareamiento, y en el transcurso de la gestación. Estas dosis son aproximadamente de una a cinco veces mayores que la dosis humana de 3600 mg, basada en mg/m^2.

No se observó ningún efecto en ratones gestantes que recibieron 500 mg/kg al día (aproximadamente la mitad de la dosis diaria para seres humanos, basada en mg/m^2).

Se observó un aumento de la incidencia de hidrouréter, hidronefrosis o ambos en ratas que recibieron 2000 mg/kg al día en un estudio de fertilidad y reproducción general, 1500 mg/kg al día en un estudio de teratología, y 500, 1000 y 2000 mg/kg al día en un estudio perinatal y posnatal. Se desconoce la importancia de estas observaciones, aunque se han asociado a un retraso en el desarrollo. Estas dosis son aproximadamente de una a cinco veces mayores que la dosis en humanos de 3600 mg, basada en mg/m^2.

En un estudio de teratología en conejos se produjo un aumento de la incidencia de pérdida fetal posimplantación, en dosis administradas de 60, 300 y 1500 mg/kg al día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente de ¼ a 8 veces mayores que la dosis humana de 3600 mg, basada en mg/m^2.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Macrogol 4000
Almidón pregelatinizado de maíz
Sílice coloidal anhidro
Estearato de magnesio
Película de recubrimiento
Poli(vinil alcohol)
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Lecitina de soja
Goma de xantano

6.2 Incompatibilidades

No procede.

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/aluminio. Tamaños de los envases:
10 comprimidos recubiertos con película,
20 comprimidos recubiertos con película,
30 comprimidos recubiertos con película,
40 comprimidos recubiertos con película,
50 comprimidos recubiertos con película,
60 comprimidos recubiertos con película,
90 comprimidos recubiertos con película,
100 comprimidos recubiertos con película,
120 comprimidos recubiertos con película,
200 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

STADA Genéricos, S.L
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gabapentina STADA Genéricos 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro: 70856
Gabapentina STADA Genéricos 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro: 70857

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

Fecha de la primera autorización: 08 de Marzo de 2010
Fecha de la última renovación : 23 de Marzo de 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2013