FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Benel 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Gabapentina Benel 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gabapentina Benel 600 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 600 mg de gabapentina.
Gabapentina Benel 800 mg comprimidos recubiertos con película: cada comprimido contiene 800 mg de gabapentina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Los comprimidos de Gabapentina Benel 600 mg son comprimidos recubiertos con película, de color blanco, elíptico y convexo.

Los comprimidos de Gabapentina Benel 800 mg son comprimidos recubiertos con película, de color blanco, elíptico y convexo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.3. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia
Gabapentina está indicada en terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 6 años (ver sección 5.1)

Gabapentina está indicada en monoterapia en el tratamiento de crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años.

Dolor Neuropático
Gabapentina está indicada en el tratamiento del dolor neuropático periférico como la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post herpética en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Gabapentina puede administrarse con o sin alimentos y el comprimido debe tragarse entero con la suficiente cantidad de líquido (como por ejemplo, un vaso de agua)

Para todas las indicaciones se recomienda seguir un esquema de escalonado de dosis para iniciar el tratamiento como se describe en la tabla 1, tanto para adultos como niños mayores de

12 años. Las instrucciones para niños menores de 12 años se proporcionan en un epígrafe separado más adelante.

Tabla 1		
ESQUEMA DE DOSIS – ESCALONADO 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 un tratamiento a largo plazo. La dosis la determinará el médico mediante un escalonado de acuerdo a la tolerancia y eficacia individuales. Cuando a juicio clínico, exista una necesidad de reducción de la dosis, interrupción o sustitución con otro medicamento alternativo, esto deberá realizarse gradualmente durante, como mínimo, una semana.

Adultos y adolescentes:

En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg/día. El tratamiento debe iniciarse mediante el escalonado de dosis descrito en la Tabla 1 ó administrando 300 mg tres veces al día (TID) en el Día 1. Posteriormente, en base a la respuesta individual del paciente y la tolerabilidad, la dosis puede aumentarse en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día. Para algunos pacientes puede ser apropiado un escalonado de dosis más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/kg es una semana, para alcanzar 2400 mg/día es de dos semanas y para alcanzar 3600 mg/día es de 3 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 y el intervalo entre dosis no debe exceder las 12 horas para prevenir convulsiones.

Niños mayores de 6 años:

La dosis inicial es de 10 a 15 mg/kg/día y la dosis eficaz se alcanza mediante escalonado durante un periodo de aproximadamente 3 días. La dosis eficaz de gabapentina en niños mayores de 6 años es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis de hasta 50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis únicas con un intervalo máximo entre ellas de 12 horas.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar el tratamiento. Además, gabapentina puede utilizarse en combinación con otros medicamentos antiepilépticos sin tener influencia sobre la alteración de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o las concentraciones séricas de otros medicamentos antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico:

Adultos:

El tratamiento puede iniciarse mediante el escalonado de dosis descrito en la Tabla 1. Alternativamente, la dosis inicial es de 900 mg/día, repartida en tres tomas iguales al día. Posteriormente la dosis puede aumentarse en 300 mg/día cada 2-3 días hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día). Para algunos pacientes puede ser apropiado un escalonado de dosis más lento. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1800 mg/kg es una semana, para alcanzar 2400 mg/día es de dos semanas y para alcanzar 3600 mg/día es de 3 semanas.

En el tratamiento del dolor neuropático periférico, como la neuropatía diabética dolorosa y la neuralgia post herpética, no se ha examinado la eficacia y la seguridad en estudios clínicos para periodos de tratamiento superiores a 5 meses. Si un paciente requiere una administración superior a 5 meses para el tratamiento del dolor neuropático periférico, el médico deberá analizar el estado del paciente y determinar la necesidad de un tratamiento adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones:
En pacientes con salud pobre en general; por ejemplo, bajo peso corporal, trasplantados, etc., la dosis debe escalonarse más lentamente, incluso utilizando concentraciones de dosis más pequeñas o intervalos más largos entre los aumentos de dosis.

Uso en pacientes ancianos (mayores de 65 años):
Los pacientes ancianos pueden necesitar un ajuste de la dosis ya que su función renal puede estar disminuida (ver Tabla 2). En estos pacientes pueden ser más frecuentes efectos como somnolencia, edema periférico o astenia.

Uso en pacientes con la función renal alterada:
Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis, tal y como se describe en la Tabla 2.

Tabla 2	
DOSIS DE GABAPENTINA EN ADULTOS EN BASE A SU FUNCION RENAL	
Función Renal Aclaramiento de Creatinina (ml/min)	Rango[a] de la Dosis Diaria Total (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 dividida en tres veces al día. Las dosis reducidas son para pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).
b Deben administrarse 300 mg en días alternos.
c Para pacientes con un aclaramiento de creatinina <15 ml/min, la dosis diaria debe reducirse en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben tomar la mitad de la dosis diaria que toman los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 ml/min).

Pacientes en hemodiálisis:
Para pacientes con anuria en hemodiálisis que no hayan sido nunca 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 sin diálisis, no debe haber tratamiento con gabapentina.

Para pacientes con deterioro de la función renal y que estén en diálisis, la dosis de mantenimiento de gabapentina debe seguir las recomendaciones de la Tabla 2. Además de 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 en tratamiento con gabapentina desarrolla pancreatitis aguda, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8)

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

Como con otros medicamentos antiepilépticos, algunos pacientes pueden experimentar un aumento en la frecuencia de las crisiss o la aparición de nuevos tipos de crisiss con gabapentina.

Como con otros medicamentos antiepilépticos, el intento de retirar el tratamiento antiepiléptico coadyuvante en pacientes refractarios tratados con más de un antiepiléptico, para conseguir el tratamiento en monoterapia con gabapentina, ha tenido un porcentaje de éxito bajo.

Gabapentina no se considera eficaz frente a crisis primarias generalizadas, como ausencias y puede agravar estas crisis en algunos pacientes. Por tanto, gabapentina debe ser usada con precaución en pacientes con crisis mixtas incluyendo ausencias.

No ha habido estudios sistemáticos en pacientes mayores de 65 años. En un estudio a doble ciego en pacientes con dolor neuropático, apareció somnolencia, edema periférico y astenia en un porcentaje algo mayor en este tipo de pacientes, frente a pacientes más jóvenes. A parte de estos hechos, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican un perfil de acontecimientos adversos diferente del observado en pacientes jóvenes.

No se han estudiado adecuadamente los efectos a largo plazo (más de 36 semanas) de gabapentina sobre el aprendizaje, la inteligencia y el desarrollo de niños y adolescentes. Los beneficios de un tratamiento prolongado deben ser sopesados frente a los riesgos potenciales de este tipo de tratamiento.

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de éste riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento del riesgo para Gabapentina Benel..

Por lo tanto, se debe controlar la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida en los pacientes y valorar el tratamiento adecuado. Se debe advertir tanto a los pacientes como a sus cuidadores sobre la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Ensayos de laboratorio
Pueden obtenerse falsos positivos en la lectura de la determinación semicuantitativa de las proteínas totales en orina mediante el ensayo dipstick. Por ello, se recomienda realizar esta determinación frente a otro ensayo analítico diferente, como el método Biuret, turbidimétrico o de tiras, método dye-binding, o utilizar estas técnicas como alternativas a la primera.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio en voluntarios sanos (N=12) a los que se les administró una cápsula de liberación controlada con 60 mg de morfina 2 horas antes de una cápsula con 600 mg de gabapentina, el

AUC de gabapentina aumento en un 44% en comparación con la gabapentina administrada sin morfina. Por ello, los pacientes deben observar cuidadosamente la aparición de signos de depresión del SNC, como somnolencia, y la dosis de gabapentina o la de morfina deben reducirse apropiadamente.

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

La farmacocinética en el estado de equilibrio es similar para sujetos sanos y para pacientes con epilepsia en tratamiento con medicamentos antiepilépticos.
La administración conjunta de gabapentina con anticonceptivos orales que contengan noretindrona y/o etinil estradiol no influye en la farmacocinética en estado de equilibrio de ambos componentes.

La administración conjunta 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.

Por otro lado se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, la cual no es de relevancia clínica.

Se ha observado un ligero descenso en la excreción renal de gabapentina cuando se administra conjuntamente con cimetidina, que no se espera tenga importancia clínica.

4.6. Embarazo y lactancia

Riesgo relacionado con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general

El riesgo de defectos congénitos aumenta de 2 a 3 veces en la descendencia de madres tratadas con un medicamento antiepiléptico. Los defectos notificados con más frecuencia son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. El tratamiento con varios medicamentos antiepilépticos se asocia a un mayor riesgo de aparición de malformaciones frente a la monoterapia, por lo que se recomienda que se utilice la monoterapia siempre que sea posible. Debe asesorarse a las mujeres que puedan estar embarazadas o que puedan dar lactancia materna y debe revisarse la necesidad de un tratamiento antiepiléptico cuando una mujer planee quedarse embarazada. No se debe interrumpir el tratamiento de manera brusca, ya que puede originar crisis que podrían tener graves consecuencias para la madre y el niño. Raramente se ha observado un retraso en el desarrollo de niños de madres con epilepsia. No es posible diferenciar si el retraso del desarrollo es debido a causas genéticas, factores sociales, la epilepsia materna o el tratamiento antiepiléptico.

Riesgo relacionado con gabapentina

No hay datos adecuados del uso de gabapentina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.). El riesgo potencial en humanos es desconocido. Gabapentina debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre supera claramente el riesgo potencial para el feto.

No puede establecerse una conclusión definitiva con respecto a si gabapentina se asocia a un mayor riesgo de malformaciones congénitas si se toma durante el embarazo, ya que la epilepsia en sí misma y la presencia de medicamentos antiepilépticos puede causarlas.

Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, durante la lactancia se deberá administrar con precaución. Gabapentina solo se utilizará durante la lactancia, si los beneficios para la madre superan claramente los potenciales riesgos para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

Gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos realizados en epilepsia (tanto en tratamiento combinado como en monoterapia) y en dolor neuropático, se adjuntan en una única lista clasificada por clase y frecuencia [Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raras (≥1/10.000, <1/1.000), muy raras (<1/10.000)]. Cuando una reacción adversa se ha observado a diferentes frecuencias en los ensayos clínicos, se asigna a la mayor frecuencia notificada. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<u>Infecciones</u>
Muy frecuentes: infección viral.
Frecuentes: neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, otitis media.

<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>
Frecuentes: leucopenia.
Raros: trombocitopenia.

<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>
Raros: reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria).

<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>
Frecuentes: anorexia, aumento del apetito.

<u>Trastornos psiquiátricos</u>
Frecuentes: hostilidad, confusión y debilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamientos anormales.
Raros: alucinaciones.

<u>Trastornos del sistema nervioso</u>
Muy frecuentes: somnolencia, mareos, ataxia.

Frecuentes: convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblores, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, disminución o ausencia de reflejos.
Raros: trastornos del movimiento (como coreoatetosis, discinesia y distonía)

Trastornos oculares
Frecuentes: trastornos de la visión, como ambliopía y diplopía

Trastornos del oído y del laberinto: tinnitus
Frecuentes: vértigo
Raros: tinnitus.

Trastornos cardiacos
Raros: palpitaciones

Trastornos vasculares
Frecuentes: hipertensión, vasodilatación.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Frecuentes: disnea, bronquitis, faringitis, resfriado, rinitis.

Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: vómitos, náuseas, anormalidades dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o garganta, flatulencia.
Raros: pancreatitis.

Trastornos hepatobiliares
Raros: hepatitis, ictericia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: edema facial, púrpura, rash, prurito, acné.
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Frecuentes: artralgia, mialgia, dolor de espalda, tirones.

Trastornos renales y urinarios
Frecuentes: incontinencia.
Raros: fracaso renal agudo.

Trastornos del sistema reproductor y de la mama:
Frecuentes: impotencia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: fatiga, fiebre.
Frecuentes: edema generalizado o periférico, anormalidades en el caminar, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal.
Raros: reacciones de retirada (ansiedad, insomnio, náuseas, dolor, sudoración), dolor en el pecho.
Se han notificado muertes inexplicadas en las que no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina.

Investigaciones
Frecuentes: recuento de leucocitos disminuido, ganancia de peso.
Raras: fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabéticos, determinaciones de función hepática elevadas.

Sobredosis y envenenamiento
Frecuentes: sobredosis accidental, fractura, abrasión

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

Las infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis se notificaron solamente en los ensayos clínicos con niños.
Además, en los ensayos clínicos con niños se notificaron frecuentemente comportamiento agresivo e hipercinesia.

4.9. Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad de las sobredosis.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

No se ha identificado ninguna dosis letal de gabapentina en estudios en ratones y ratas que recibieron hasta 8.000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyeron ataxia, dificultad para respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12

El mecanismo de acción preciso de gabapentina no es conocido.
Gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-amino butírico) pero su mecanismo de acción es diferente al de otros fármacos que interaccionan con las sinapsis del GABA incluyendo el valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la recaptación de GABA, agonistas del GABA, y pro fármacos del GABA. Los estudios in vitro con la gabapentina radio marcada 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 de gabapentina y sus derivados estructurales. Se ha identificado que el sitio de unión de gabapentina es la subunidad alfa2-delta de los canales de calcio.

Gabapentina a concentraciones clínicamente relevantes no se une a los receptores de otros fármacos comunes o 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 del 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. La importancia de estas distintas acciones de gabapentina para sus efectos anticonvulsivantes no ha sido aún establecida. En los animales, gabapentina penetra fácilmente en el 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 crisis.

Un ensayo clínico en el tratamiento conjunto de crisis parciales en sujetos pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, mostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en el 50% de los respondedores a favor del grupo del grupo de gabapentina, en comparación con el grupo placebo. El análisis adicional post-hoc de los porcentajes de respondedores por rango de edad no reveló ningún efecto estadísticamente significativo sobre la edad, ni como variable continua ni como dicotómica (grupos de edad de 3-5 y 6-12). Los datos de este análisis adicional se resumen en la siguiente tabla:

Respuesta de Población MITT* (≥ 50% mejoría) por tratamiento y Edad			
Categoría de edad	**Placebo**	**Gabapentina**	**Valor 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 MITT se define como todos los pacientes aleatorizados a la medicación de estudio que han tenido crisis diarios evaluables durante 28 días durante la fase basal y a doble ciego.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción:
Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de gabapentina se observan a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad de gabapentina (fracción de dosis absorbida) tiende a disminuir al aumentar la dosis. La biodisponibilidad absoluta de una cápsula de 300 mg es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, incluyendo una dieta rica en grasas, no afectan la farmacocinética de gabapentina. La farmacocinética de gabapentina no resulta 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 su seguridad o eficacia. En la Tabla 3 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

TABLA 3. Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos Medios (%RSD) en el Equilibrio Tras la Administración cada 8 Horas

Parámetro farmacocinético	300 mg (N = 7)	400 mg (N = 14)	800 mg (N = 14)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	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 máxima en el equilibrio
Tmax = Tiempo para alcanzar la Cmax
T1/2 = Semivida de eliminación
AUC(0-8) = Área bajo la curva en el estado de equilibrio desde 0 hasta 8 horas tras la dosis.
Ae% = Porcentaje de dosis excretado en orina de forma inalterada desde 0 hasta 8 horas tras la dosis.
NA = No disponible

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

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

Excreción
Gabapentina se elimina únicamente por excreción renal. La semivida de eliminación es independiente de la dosis y oscila 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 comprometida o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2).

Se estudió la farmacocinética de gabapentina en 50 niños voluntarios sanos de edades entre 1 mes y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños mayores de 5 años son similares a las de los adultos, comparando las dosis en mg/kg.

Linealidad/no linealidad
La biodisponibilidad de gabapentina (fracción de dosis absorbida) tiende a disminuir al aumentar la dosis, lo que indica una farmacocinética no lineal en lo que se refiere a parámetros que incluyen el valor de biodisponibilidad (F), como Ae%, Cl/F, Vd/F. La farmacocinética de

eliminación, que no incluye el parámetro F, como Clr y T1/2, describe un modelo lineal. Las concentraciones de gabapentina en el equilibrio son predecibles a partir de datos de dosis únicas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

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 durante dos años. 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 pico del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos, cuando se administra la dosis terapéutica máxima recomendada de 3600 mg/día.

Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron de bajo grado de malignidad, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes, y fueron similares a las observadas 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 en ensayos estándar in vitro 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 hámsteres.

Daño sobre la fertilidad

No se han observado efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas a dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente cinco veces la dosis máxima diaria en humanos sobre una base de área de superficie corporal en mg/m2)

Teratogénesis

Gabapentina no aumenta la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles, en la descendencia de ratones, ratas o conejos, a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos de 3.600 mg (4, 5 y 8 veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos en una base de mg/m2)

Gabapentina indujo osificación retrasada en cráneo y vértebras anteriores y posteriores en roedores, indicativo del retardo en el crecimiento fetal. Estos efectos aparecieron cuando ratones preñados recibieron dosis orales de 1.000 ó 3.000 mg/kg/día durante la organogénesis y en ratas que recibieron 500, 1.000 ó 2.000 mg/kg antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis humana de 3.600 mg en una base de mg/m2.

No se observaron efectos en ratones preñados a la dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente la mitad de la dosis humana en una base de mg/m2).

Se observó un aumento en la incidencia de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas a las que se les había administrado una dosis de 2.000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general; 1.500 mg/kg/día en un estudio teratológico y 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio peri y postnatal. El significado en estos hallazgos es desconocido, pero se han asociado

con un retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis humana de 3.600 mg en una base de mg/m2.

En un estudio teratológico en ratones, se produjo un aumento en la incidencia de pérdida fetal postimplantación a dosis de 60, 300 y 1.500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente de 1/4 a 8 veces la dosis humana de 3.600 mg en una base de mg/m2.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Povidona K-90
Crospovidona
Poloxamer 407
Estearato magnésico
Recubrimiento:
(Opadry 20A28569)
Hidroxipropilcelulosa
Talco

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de PVC/PVDC/Aluminio. Blister OPA/Aluminio
Cada envase contiene 90 comprimidos recubiertos con película.

6.6. Precauciones especiales de eliminación.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACION

Farmalider, S.A.
C/Aragoneses, 15
28108 Pol. Ind Alcobendas
Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gabapentina Benel 600 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Gabapentina Benel 800 mg comprimidos recubiertos con película EFG

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

Autorización de Comercialización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril de 2013