

ELIFER[®]

GABAPENTIN



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Venta Bajo Receta - Industria Argentina

Fórmulas

ELIFER 100: cada comprimido recubierto contiene: gabapentin 100 mg. Excipientes: copovidona 13,500 mg, fosfato tricalcico 17,825 mg, dióxido silicio coloidal 0,375 mg, crospovidona 15,000 mg, talco 2,500 mg, estearato de magnesio 1,800 mg, bióxido de titanio 1,040 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 1,200 mg, polietilenglicol 6000 0,560 mg, povidona K30 0,200 mg.

ELIFER 300: cada comprimido recubierto contiene: gabapentin 300 mg. Excipientes: copovidona 40,500 mg, fosfato tricalcico 53,475 mg, dióxido silicio coloidal 1,125 mg, crospovidona 45,000 mg, talco 7,500 mg, estearato de magnesio 5,400 mg, bióxido de titanio 3,120 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 3,600 mg, polietilenglicol 6000 1,680 mg, povidona K30 0,600 mg.

ELIFER 600: cada comprimido recubierto contiene: gabapentin 600 mg. Excipientes: copovidona 81,000 mg, fosfato tricalcico 106,950 mg, dióxido silicio coloidal 2,250 mg, crospovidona 90,000 mg, talco 15,000 mg, estearato de magnesio 10,800 mg, bióxido de titanio 6,240 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E15 7,200 mg, polietilenglicol 6000 3,360 mg, povidona K30 1,200 mg.

Acción terapéutica: anticonvulsivante. Código ATC: N03A X12

Indicaciones

Gabapentín está indicado como terapia coadyuvante en el tratamiento de las convulsiones parciales con y sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años que padecen epilepsia. Es también indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de las convulsiones parciales en pacientes pediátricos de entre 3 y 12 años de edad.

Acción farmacológica

No se conoce aun el mecanismo por el cual el gabapentin ejerce su acción anticonvulsivante. Gabapentin está relacionado estructuralmente con el ácido gamma-aminobutírico (GABA) pero no interactúa con los receptores GABA, no se convierte metabólicamente en GABA, no es un agonista gabérgico ni inhibe el metabolismo del GABA. No mostró afinidad por receptores de las benzodiazepinas, glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), kainato, sensibilizados o no con glicina para la acción de la estrocinina, alfa 1, alfa 2, o beta adrenérgico, adenosina A1 ó A2, colinérgico (muscarínico o nicotínico), dopamínico, D1 ó D2, histamina H1, serotonina 51 ó 52, opiaéico, 5rs, canal de calcio sensible al voltaje marcado con nitredipina o diltizem o canal de sodio sensible al voltaje con batrocóxina A 20- α -benzoato. Se han examinado diversos sistemas usados ordinariamente para asegurar la actividad en los receptores NMDA, pero los resultados son contradictorios. Estudios in Vitro con gabapentin han mostrado un sitio de unión de gabapentin en áreas de cerebro de rata, incluyendo neocorteza e hipocampo. El gabapentin muestra actividad anticonvulsivante en modelos de crisis producidas por electroshock máximo y por pentilentrazol y por otros modelos preclínicos (por ejemplo cepas con epilepsia genética). No se conoce si estos modelos son adecuados para la epilepsia humana.

Farmacocinética

La biodisponibilidad de gabapentin es aproximadamente del 60% y no es proporcional a la dosis; cuando la dosis aumenta, la biodisponibilidad disminuye, las comidas no afectan su absorción. Circula en su mayoría no unida a las proteínas plasmáticas (< del 3%). El volumen de distribución aparente de la droga luego de la administración intravenosa de 150 mg es de 58 \pm 6 L. En pacientes con epilepsia, la concentración de gabapentin en el LCR es de aproximadamente 20% de la concentración plasmática se elimina por excreción renal, sin metabolización previa. La vida media de eliminación de la droga es de 5 a 7 horas. La constante de eliminación, el clearance plasmático y el renal son directamente proporcionales al clearance de creatinina. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. La hemodiálisis tiene un efecto significativo sobre la eliminación de gabapentin en pacientes anúricos. El clearance renal de gabapentin disminuye a mayor edad.

1

durante la aplicación de otra medicación.

Potencia tumorigénica: en estudios preclínicos estándar in vivo de carcinogenicidad se identificó una incidencia inesperadamente alta de adenocarcinoma acinopaneocrático en ratas macho, pero no en ratas hembra (ver carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad). Se desconoce el significado de este hallazgo.

Las experiencias clínicas durante el desarrollo previo a la introducción de gabapentin no proporcionan un medio directo para evaluar el potencial para inducir tumores en humanos.

En estudios clínicos que incluyen 2085 pacientes por año de exposición, nuevos tumores fueron reportados en 10 pacientes (2 mama, 3 cerebro, 2 pulmón, 1 suprarrenal, 1 linfoma No-Hodgkin, 1 carcinoma endometrial in situ) y tumores preexistentes agravados en 11 pacientes (9 cerebro, 1 mama, 1 próstata) durante o hasta dos años de la interrupción de gabapentin. Sin conocimiento de antecedente de incidencia y reparación en una población similar no tratada con gabapentin es imposible conocer si la incidencia y vista en este conjunto es o no afectada por el tratamiento.

Muertes súbitas e inexplicables durante el desarrollo de ensayos previos a la comercialización de gabapentin: 8 muertes súbitas e inexplicables fueron registradas entre un conjunto de 2203 pacientes tratados (2103 pacientes/años de exposición). Algunos de estos pueden representar muertes relacionadas a las crisis en las cuales la crisis no fue observada, por ejemplo, a la noche. Esto representa una incidencia de 0.0038 muertes por paciente-años. Aunque esta tasa excede la esperada en una población sana de similar edad y sexo, se encuentra dentro del rango de estimación para la incidencia de muertes súbitas e inexplicables en pacientes con epilepsia que no reciben gabapentin (yendo desde 0.0005 para la población general de epilépticos, a 0.003 para la población de prueba clínica similar a aquella en el programa gabapentin a 0.005 para pacientes con epilepsia refractaria). Consecuentemente si estos valores se mantienen o elevan en el futuro, dependerá de la comparabilidad de los grupos poblacionales reportados tratados con gabapentin y la exactitud de las estimaciones provistas.

Test de Laboratorio: los datos sobre ensayos clínicos no indican que sea necesario un monitoreo de rutina de parámetros clínicos de laboratorio para el uso sin riesgo de gabapentin. No ha sido establecida la importancia del monitoreo de los niveles sanguíneos de gabapentin.

Gabapentin puede ser usado en forma concomitante con otras drogas antiepilépticas sin producir alteraciones en las concentraciones sanguíneas de gabapentin ni de dichas drogas. Para medir proteínauria se recomienda el procedimiento de la precipitación con ácido sulfosalicílico más específico. La razón es que se han informado lecturas positivas falsas con el test Ames N. Multistix SG[®] cuando se agregaba gabapentin a otras drogas anticonvulsivantes.

Efectos adversos neuropsiquiátricos-pacientes pediátricos de entre 3 a 12 años.

El uso de gabapentin en pacientes pediátricos epilépticos con un rango de edad de 3 a 12 años está asociado con la aparición de efectos adversos relacionados al sistema nervioso central. Los más significativos pueden ser clasificados en las siguientes categorías:

- 1) Labilidad emocional (problemas primariamente relacionados al comportamiento)
- 2) Hostilidad incluyendo comportamientos agresivos.
- 3) Desorden en las ideas, incluyendo problemas de concentración y cambios en el rendimiento escolar.
- 4) Hiperquinesia (primariamente hiperactividad)
- 5) Inquietud e insomnio

Entre los pacientes tratados con gabapentin la mayor parte de los efectos fueron de intensidad mínima o moderada.

En ensayos clínicos controlados llevados a cabo en pacientes pediátricos de entre 3 a 12 años de edad, la incidencia de efectos adversos fue: Labilidad emocional 6% (pacientes tratados) vs. 1.3% (placebo); hostilidad 5.2% vs 1.3%; hiperquinesia 4.7% vs 2.9% desórdenes de pensamiento 1% vs 0%. Uno de estos efectos, un registro de hostilidad fue considerado serio. La discontinuación en el tratamiento con gabapentin tuvo lugar en 1.3% de los pacientes que reportaron labilidad emocional e hiperquinesia y 0.9% de los pacientes tratados con gabapentin que presentaron simultáneamente hostilidad y alteraciones del pensamiento. Un paciente tratado con placebo (0.4%) suspendió el tratamiento debido a la labilidad emocional.

Abuso y dependencia de la droga

El abuso y dependencia potencia de gabapentin no ha sido evaluado en estudios en humanos.

3

usando bacterias o células de mamíferos.

El gabapentin no indujo aberraciones estructurales cromosómicas en células de mamíferos ni in Vitro ni in vivo y no indujo formación de micronúcleos en la médula ósea de hamsters. No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad ni sobre la reproducción en ratas con dosis de hasta 2000 mg/kg (40 veces la dosis máxima humana diaria).

Embarazo

Embarazo categoría C: el gabapentin ha demostrado ser fetotóxico en roedores causando retraso de la dosificación de algunos huesos del cráneo, vértebras, miembros anteriores y miembros posteriores. Estos efectos ocurren cuando los ratones preñados reciben dosis orales de 1000 ó 3000 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis o aproximadamente 1 a 4 veces la dosis máxima de 3600 mg/día administrada a pacientes epilépticos sobre la base de mg/m2.

Las dosis de 500 mg/kg/día o aproximadamente la mitad de la dosis humana sobre una base de mg/m2 no han producido efectos indeseables. Cuando las ratas se dosifican antes y durante el apareamiento y durante toda la gestación, las crías de todos los grupos dosificados (500, 1000 y 2000 mg/kg/día) fueron afectadas. Estas dosis son equivalentes a menos que 1 a 5 veces la dosis humana máxima sobre una base de mg/m2. Hubo una incidencia incrementada de hidronefrosis y/o hidronefrosis en ratas en un estudio de fertilidad y capacidad reproductiva general para 2000 mg/kg/día sin efecto para 1000 mg/kg/día, en un estudio teratológico para 1500 mg/kg/día sin efecto para 300 mg/kg/día y en un estudio perinatal, posnatal que todas las dosis estudiadas (500, 1000 y 2000 mg/kg/día). Las dosis a las cuales el efecto solo aproximadamente 1 a 5 veces la dosis máxima en humanos de 3600 mg/día sobre una base mg/m2 las dosis no efectivas fueron aproximadamente 3 veces (estudio de fertilidad y capacidad evolutiva general) y aproximadamente igual a (estudio de teratogenicidad) la dosis máxima en humanos sobre una base de mg/m2.

Además de hidronefrosis e hidronefrosis, cuya etiología no es clara, la incidencia de malformaciones no se incrementó en comparación con controles en las crías de ratones, ratas o conejos que recibieron dosis de hasta 50 veces (ratón), 30 veces (ratas) y 25 veces (conejos) a dosis humanas diaria sobre una base de mg/kg ó 4 veces (ratón), 5 veces (ratas) u 8 veces (conejos) la dosis humana diaria sobre la base de mg/m2.

En un estudio teratológico de ratones, un aumento de la incidencia de pérdida fetal postimplantación ocurrió en hembras expuestas a 60, 300 y 1500 mg/kg/día o menos de aproximadamente un cuarto a 8 veces la dosis humana máxima sobre una base mg/m2. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Como los estudios de reproducción animal no siempre predicen la respuesta humana, esta droga debe ser usada durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No se sabe si el gabapentin se excreta por leche humana y el efecto en el niño se desconoce. Sin embargo, dado que muchas drogas son excretadas en leche humana, gabapentin debería ser usado por mujeres que dan de mamar solo si los beneficios justifican los riesgos. En caso que el médico considere necesaria la utilización de esta droga, se deberá suspender la lactancia.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia de gabapentin en niños menores de 3 (tres) años no ha sido establecida.

Empleo en ancianos

No se han realizado estudios sistemáticos en pacientes geriátricos. Los efectos clínicos adversos reportados entre 59 pacientes tratados con gabapentin con edades por encima de 65 años, no difieren de la clase reportada por individuos más jóvenes. El pequeño número de individuos de edad evaluados de cualquier modo limita la validez de algunas conclusiones alcanzadas acerca de la influencia si es que existe de la edad sobre la clase de efectos adversos o anomalidades de laboratorio asociados con el uso de gabapentin.

Como el gabapentin es eliminado principalmente por excreción renal, para pacientes ancianos con función renal comprometida, la dosis debe ajustarse como indica en la Posología en la sección 2. El clearance de creatinina es difícil de medir en pacientes no internados y la creatinina en suero puede estar disminuida en la vejez porque disminuye la masa muscular.

El clearance de creatinina (Cr) puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault.

Para mujeres Cr= (0.85)(140 - edad)(peso)/[(72)(Scr)]

Para hombres Cr= (1.0 - edad)(peso)/[(72)(Scr)]

Donde edad es en años, peso es en kilogramos y Scr es creatinina en mg/dl

Empleo en trastornos hepáticos

El empleo de gabapentin en pacientes con trastornos hepáticos no ha sido evaluado. Por lo tanto se recomienda administrarlo con precaución en dichos pacientes.

Empleo en insuficiencia renal

5

Otros efectos mayores al 2% en pacientes de 3 a 12 años de edad igual o más frecuentemente encontrados en el grupo placebo fueron: faringitis, infecciones de las vías aéreas superiores, cefalea, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

Otros efectos adversos observados durante los ensayos clínicos:

El gabapentin fue administrado a más de 2074 pacientes mayores de 12 años durante todos los ensayos clínicos, siendo algunos de estos ensayos controlados con placebo. Durante estos estudios, se registraron todos los efectos adversos empleando terminología establecida. Para proveer un claro estimado de la proporción de individuos que padece efectos adversos, los tipos de efectos similares fueron agrupados en un número menor de categorías estandarizadas empleando la terminología modificada del diccionario COSTART. Estas categorías son empleadas en la enumeración de los efectos adversos que se presenta en el párrafo siguiente.

Las frecuencias presentadas representan la proporción de 2074 pacientes mayores de 12 años de edad expuestos a gabapentin, quienes experimentaron un efecto del tipo mencionado en por lo menos una ocasión mientras estaban bajo tratamiento. Todos los efectos registrados están incluidos. Los efectos fueron clasificados en sistemas de categorías y enumerados en orden de frecuencia decreciente usando la siguiente definición: los efectos adversos frecuentes son definidos como aquellos que tienen lugar en por lo menos 1/100 de los pacientes; los efectos adversos infrecuentes son aquellos que ocurren en 1/100 o 1/1000 de los pacientes. Los efectos adversos raros son aquellos que ocurren en menos de 1/1000 de los pacientes.

El organismo en su totalidad: frecuente: astenia, malestar, edema facial; infrecuente: alergia, edema generalizado, descenso ponderal, sibilancias; raro, sensación extraña, lasitud, intolerancia al alcohol, efecto hangover.

Sistema cardiovascular: frecuente: hipertensión; infrecuente: hipotensión, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, palpitaciones, taquicardia, migraña, soplos; raro: fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca, tromboflebitis, tromboflebitis profunda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis pulmonar, extrasístoles ventriculares, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, frote pericárdico, bloqueo cardiaco, embolismo pulmonar, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, fibrante pericárdico, pericarditis.

Sistema digestivo: frecuente: anorexia, flatulencia, gingivitis; infrecuente: glositis, hemorragia gingival, sed, estomatitis, sialorrea, gastroenteritis, hemorroides, hemorragia digestiva, incontinencia fecal, hepatomegalia; raro: distagia, eructos, pancreatitis, úlcera péptica, colitis, alta decoloración dentaria, agrandamiento de las glándulas salivales, hemorragia labial, esofagitis, hernia hiatal, hematemesis, proctitis, colon irritable, hemorragia rectal, espasmo esofágico.

Sistema endocrino: raro: hipertridismo, hipotridismo, bocio, hipostrogonismo, insuficiencia ovárica, epididimitis, infamación testicular, aparición de ginecomastia.

Sistema hematológico y linfático: púrpura generalmente descripta como hematomas inducidos por traumas físicos; infrecuente: anemia, trombocitopenia, adenopatías; raro: leucocitosis, linfocitosis, linfoma no Hodgkin, aumento del tiempo de sangría.

Sistema musculoesquelético: frecuente: artralgia; infrecuente: tendinitis, artritis, rigidez articular, edema articular, prueba de Romberg positiva; raro: costochondritis, osteoporosis, bursitis, contractura.

Sistema nervioso: frecuente: vértigo, hiperquinesia, parestesia, reflejos disminuidos o ausentes, hipertesia, ansiedad, hostilidad; infrecuente: tumores del sistema nervioso central, sincope, pesadillas, ataxia, hipostesia, hemorragia encefalica, hipotonia, disestesias, parestias, distonia, hemiplejía, parálisis facial, estupor, disfunción cerebelosa, signo de Babinski positivo, disminución del sentido de la posición, hematoma subdural, apatía, alucinación, disminución o pérdida de la libido, agitación, paranoia, despersonalización, euforia, sensación de depresión, ideas suicidas, psicosis; raro: coreoatetosis, disquinesia orofacial, encefalopatía, parálisis nerviosa, alteraciones en la personalidad, aumento de la libido, apatía, desorden del control motor fino, meningismo, miclonía local, hipertestesia, hipocinesia, manía, neurosis, histeria, reacción antisocial, agitación suicidas.

Sistema respiratorio: frecuente: neumonía; infrecuente: epistaxis, nasala, rano, rano: mucositis, neumonía aspirativa, hiperventilación, hiperlaringitis, obstrucción nasal, asma, broncoespasmo, hipoventilación, edema de pulmón.

Dermatológicos: infrecuente: alopecia, eczema, piel seca, incremento de la sudoración, urticaria, hirsutismo, seborrea, quistes, herpes simple; raro: herpes zóster, decoloración de la piel, pápulas, fotosensibilidad, úlcera de la pierna, seborrea, psoriasis, descamación, maceración, nódulos dérmicos, nódulos subcutáneos, melanosis, necrosis de la piel, edema local.

Sistema urogenital: infrecuente: hematuria, disuria, frecuencia de urina, cistitis, retención urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal, amenorrea, dismenorrea, menorragia, cáncer de

7

Posología y Modo de administración

Este medicamento se administra por vía oral asociado o no a los alimentos.

Mayores de 12 años: la dosis efectiva de gabapentin es de 900 a 1800 mg/día administrado en dosis divididas (tres veces/día) cuando se emplean comprimidos de 300, 400, 600 u 800 mg. La dosis de comienzo es de 300 mg 3 veces por día. Si es necesario, puede incrementarse la dosis hasta llegar a una dosis máxima de 1800 mg diarios.

Pacientes pediátricos de rango etario 3 a 12 años: la dosis de comienzo debe oscilar entre los 10 y los 15 mg/kg/día dividida en tres tomas y la dosis efectiva es alcanzada en tres días incrementando la titulación. La dosis efectiva de gabapentin en pacientes de 5 años y de mayor edad es de 25-35 mg/kg/día administrada en tres dosis en 24 horas. En niños de entre 3 y 4 años, la dosis efectiva es de 40 mg/kg/día también en tres tomas diarias. En algunos casos se han administrado dosis de hasta 50 mg/kg/día con buena tolerabilidad en el largo plazo. El tiempo de intervalo entre dos dosis no debe exceder las 12 horas.

No es necesario monitorear las concentraciones plasmáticas de gabapentin para optimizar los resultados terapéuticos. Debido a la falta de interacciones cinéticas significativas el gabapentin se puede asociar a otros agentes antiepilépticos. Este medicamento no altera significativamente los niveles plasmáticos de dichos drogas.

Si el gabapentin es discontinuado y/o si se agrega otra medicación anticonvulsivante al tratamiento, esto debe hacerse en forma gradual durante un período mínimo de una semana.

El clearance de creatinina es difícil de medir en pacientes ambulatorios. En pacientes con función renal estable el clearance de creatinina (Cr) puede ser medido razonablemente bien empleando la ecuación de Cockcroft y Gault.

Mujeres Cr= (0.85)(140-edad)(peso)/[(72)(Scr)]

Hombres Cr= (140-edad)(peso)/[(72)(Scr)]

Donde edad es años, peso es en kilogramos y Scr es creatinina en mg/dl.

La dosis ajustada en pacientes \geq a 12 años con función renal comprometida o sometidos a hemodiálisis es la siguiente:

Función renal	Dosis diaria total (mg/día)	Régimen de dosis (mg)
Clearance de creatinina ml/min		
<60	1200	400 tres veces/día
30-60	600	200 dos veces/día
15-30	300	300 en 4 tomas
<15	150	300 en 48 horas
Hemodiálisis	-----	200 a 300 en 4 tomas después de la hemodiálisis 8a dosis de carga es de 300 a 400 mg)

El empleo de gabapentin en menores de 12 años con función renal comprometida no ha sido estudiado.

Pacientes ancianos: se iniciará con la dosis más baja y se evaluará periódicamente la respuesta terapéutica.

Pacientes con trastornos hepáticos: se recomienda emplear las dosis menores efectivas en pacientes que padecen trastornos hepáticos.

Contraindicaciones

El gabapentin está contraindicado en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes.

Advertencias

Este medicamento contiene etrosina como colorante.

Crisis precipitadas por la presión abrupta del tratamiento: las drogas antiepilépticas no deben interrumpirse abruptamente debido a la posibilidad de aumentar la frecuencia de las crisis. Cuando a juicio del médico se necesite una reducción de la dosis, o interrupción de la medicación o su sustitución por otro anticonvulsivante deberá hacerse gradualmente, como mínimo a lo largo de una semana.

En los estudios controlados con placebo, la incidencia de estado epiléptico posterior a la supresión en pacientes que recibieron gabapentin fue 0,6% (5 de 543) contra 0,5% en pacientes que recibieron placebo (2 de 378). Entre los 2074 pacientes tratados con gabapentin a través de todos los estudios (controlados y no controlados) 31 pacientes (1,5%) tuvieron estado epiléptico. De éstos, 14 pacientes no tenían historia previa de estado epiléptico, ni antes del tratamiento, ni

Precauciones

Interacciones medicamentosas

El gabapentin no es metabolizado apreciablemente y no interfiere con el metabolismo de drogas antiepilépticas comúnmente coadministrada. Se han reportado datos de interacciones de drogas descriptas en esta sección obtenidos de estudios que incluyen adultos sanos y pacientes con epilepsia.

Acido valproico: al estado estable se dio a través de los valores de ácido valproico en plasma, antes y durante la administración concomitante de gabapentin 400 mg tres veces al día no fue diferente y tampoco los parámetros farmacocinéticos de gabapentin fueron afectados por el ácido valproico.

Fenitoina: para un estudio con gabapentin de dosis múltiple simple (400 mg tres veces por día) en pacientes epilépticos mantenidos con monoterapia con fenitoina por lo menos por 2 meses, el gabapentin no tuvo efecto sobre el estado estable a través de la concentración plasmática de fenitoina y la fenitoina no tuvo efecto sobre la farmacocinética de gabapentin.

Carbamazepina: el estado estable a través de la concentración de carbamazepina y carbamazepina 10-11 epovi en plasma no fue afectada por la administración concomitante de gabapentin 400 mg tres veces al día. Asimismo la farmacocinética de gabapentin permanece inalterable por la administración de carbamazepina.

Fenobarbital: las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de fenobarbital o gabapentin en el estado estable 300 mg tres veces al día son idénticas si las drogas son administradas solas o asociadas.

Cimetidina: en presencia de 300 mg de cimetidina cuatro veces por día el clearance oral aparente medio de gabapentin decayó un 14% y el clearance de creatinina decayó un 10%.

Así la cimetidina parece alterar la excreción renal de gabapentin y de creatinina un marcador endógeno de la función renal. No se prevé que la leve disminución de la excreción renal de gabapentin observada cuando se la administra simultáneamente con cimetidina vaya a tener consecuencias clínicas de importancia. El efecto de gabapentin sobre la cimetidina no fue evaluado.

Contraceptivos orales: el perfil farmacocinético de noretindrona y etinilestradiol luego de la administración de tabletas conteniendo 2.5 mg de noretindrona acetato y 50 μ g de etinilestradiol, fueron similares con y sin la administración de gabapentin 400 mg tres veces al día Cmax de noretindrona fue 13% más alta cuando fue coadministrada con gabapentin. Esta interacción no existe importante clínica.

Antídotos: los antídotos reducen la biodisponibilidad de gabapentin en alrededor de un 20%. Esta disminución en la biodisponibilidad fue de un 5% cuando el gabapentin fue administrado 2 horas después del antídoto. Se recomienda que el gabapentin sea administrado por lo menos 2 horas después de la administración de un antídoto.

Probenecid: el probenecid es un bloqueante de la secreción renal tubular. Los parámetros farmacocinéticos de gabapentin sin y con probenecid fueron comparables. Esto indicó que el gabapentin no fue sometido a la secreción renal tubular por la ruta que es bloqueada por el probenecid.

Droga/Test de Laboratorio. Interacciones: cuando se incluyó gabapentin a la terapia con otras drogas antiepilépticas, se reportaron falsos positivos en el test de tira reactiva de Ames N Multistix SG[®]. Se recomienda el procedimiento más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico para determinar proteínauria.

Carcinogénesis, Mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En estudios preclínicos se administró gabapentin a ratones incorporado a la dieta en la cantidad de 200, 600 y 2000 mg/kg/día y a ratas en la cantidad de 250, 1000 y 2000 mg/kg/día durante dos años. Se halló, solamente en ratas macho y con la dosis más alta, un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas. Las concentraciones plasmáticas pico de la droga con la dosis de 2000 mg/kg, son 20 veces más altas que las concentraciones plasmáticas en seres humanos tratados con 1800 mg/día. Los tumores de las células acinares pancreáticas en las ratas macho eran de bajo grado de malignidad, no influyeron sobre la sobrevivencia, no originaron metástasis ni invadieron tejido circundante, y eran similares a los observados en los controles coexistentes. No consta que estos tumores de las células acinares pancreáticas en ratas macho permitian afirmar algo sobre el riesgo carcinogénico en el ser humano.

El gabapentin no tiene potencial genotóxico. No fue mutágeno in Vitro en ensayos estándar

4

Es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con función renal comprometida (ver Posología/Dosificación y Modo de administración) los pacientes pediátricos con Insuficiencia renal no han sido estudiados.

Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentemente observados con el empleo de gabapentin combinado con otras drogas epilépticas en pacientes mayores de 12 años fueron: somnolencia, inestabilidad, ataxia, hipostesia, tos, rinitis, convulsiones. Los efectos adversos más comúnmente asociados fueron: somnolencia, inestabilidad, fatiga, náuseas, vómitos y mareos. Los más registrados por la supresión en pacientes pediátricos: labilidad emocional, hostilidad e hiperquinesia.

Aproximadamente el 7% de los pacientes mayores de 12 años y aproximadamente el 7% de los pacientes pediátricos de 3 a 12 años que recibieron el gabapentin discontinuaron el tratamiento debido a los efectos adversos. Los efectos adversos más comúnmente asociados fueron: somnolencia, inestabilidad, fatiga, náuseas, vómitos y mareos. Los más registrados por la supresión en pacientes pediátricos: labilidad emocional, hostilidad e hiperquinesia.

Efectos adversos

Todo el organismo: fatiga, incremento de peso, dolor dorsal, edema periférico.

Cardiovascular: vasodilatación.

Sistema digestivo: dispepsia, sequedad de boca o faringe, constipación, anomalías dentarias, incremento del apépto.

Sistema hematológico y linfático: leucopenia.

Sistema músculo esquelético: mialgia, fractura.

Sistema nervioso: somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblor, nerviosismo, distaria, amnesia, pensamiento anormal, contorsiones, coordinación anormal.

Sistema Respiratorio: rinitis, faringitis, tos.

Piel y faneras: abrasión, prurito.

Sistema Urogenital: impotencia.

Sentidos especiales: diplopía, ambliopía.

Alteraciones del laboratorio: leucopenia.

Otros efectos observados en más del 1% de los pacientes mayores de 12 años pero igualmente o más frecuente en el grupo placebo incluyeron: cefalea, infección viral, fiebre, náusea y/o vómito, dolor abdominal, diarrea, convulsiones, confusión, insomnio, labilidad emocional, rash, acné.

Entre los efectos adversos emergentes del tratamiento, con una tolerancia de por lo menos 10% de los pacientes tratados con gabapentin, la somnolencia y la ataxia parecen relacionarse positivamente a la interrelación dosis-respuesta.

La incidencia global de efectos adversos y los tipos de efectos adversos vistos fueron similares entre hombres y mujeres tratados con gabapentin.

La incidencia global de efectos adversos fue similarmente o levemente con la edad en los pacientes tratados con gabapentin o con placebo. Dado que solamente el 3% de los pacientes en los estudios controlados con placebo fueron identificados como no pertenecientes a la raza blanca no