

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmulas**ELIFER 100 mg**

Cada comprimido recubierto contiene:

Gabapentina 100 mg. Excipientes: copovidona 13,5 mg, fosfato tricálcico 17,825 mg, dióxido de silicio coloidal 0,375 mg, crospovidona 15,00 mg, talco 2,5 mg, estearato de magnesio 1,8 mg, bióxido de titanio 1,04 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 1,2 mg, polietilenglicol 6000 0,56 mg, povidona K 30 0,20 mg.

ELIFER 300 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Gabapentina 300 mg. Excipientes: copovidona 40,5 mg, fosfato tricálcico 53,475 mg, dióxido de silicio coloidal 1,125 mg, crospovidona 45,0 mg, talco 7,5 mg, estearato de magnesio 5,4 mg, bióxido de titanio 3,12 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 3,6 mg, polietilenglicol 6000 1,680 mg, povidona K 30 0,6 mg.

ELIFER 600 mg

Cada comprimido recubierto contiene:

Gabapentina 600 mg. Excipientes: copovidona 81,0 mg, fosfato tricálcico 106,95 mg, dióxido de silicio coloidal 2,25 mg, crospovidona 90,0 mg, talco 15,0 mg, estearato de magnesio 10,8 mg, bióxido de titanio 6,24 mg, hidroxipropilmetilcelulosa E-15 7,2 mg, polietilenglicol 6000 3,36 mg, povidona K 30 1,2 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticonvulsivante. Terapéutica del dolor neuropático.

INDICACIONES

ELIFER está indicado como terapia adyuvante en el tratamiento de pacientes epilépticos adultos y niños mayores de 3 años con crisis parciales con o sin generalización secundaria que no han respondido a tratamientos anteriores.

ELIFER está indicado en adultos mayores de 18 años para tratamiento del dolor neuropático derivado de la diabetes mellitus o de cualquier otra etiología.

La seguridad y eficacia de **ELIFER** para el tratamiento del dolor neuropático en menores de 18 años no ha sido determinada.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

No se conoce aún el mecanismo por el cual la gabapentina ejerce su acción anticonvulsivante. Gabapentina 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 gabaérgico ni inhibe el metabolismo del GABA. No mostró afinidad por receptores de las benzodiazepinas, glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA), kalnato, sensibilizados o no con glicina para la acción de la estricnina, alfa 1, alfa 2, o betaadrenérgico, adenosina A1 ó A2, colinérgico (muscarínico o nicotínico), dopamina D1 ó D2, histamina H1, serotonina S1 ó S2, opiáceo μ 6 k, canal de calcio sensible al voltaje marcado con nitredipina o diltiazem 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 gabapentina marcado han mostrado un sitio de unión de gabapentina en áreas de cerebro de rata, incluyendo neocorteza e hipocampo. La gabapentina muestra actividad anticonvulsivante en modelos de crisis producidas por electroshock máximo y por pentilentetrazol 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 gabapentina 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 unido 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 ± 6 L. En pacientes con epilepsia, la concentración de gabapentina 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 gabapentina en pacientes anúricos. El clearance renal de gabapentina disminuye a mayor edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Epilepsia

Mayores de 12 años: la dosis efectiva de gabapentina es de 900 a 1800 mg/día administrado en dosis divididas (tres veces/día). 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 1.800 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 incrementándola mediante la titulación. La dosis efectiva de gabapentina 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 en gabapentina para optimizar los resultados terapéuticos. Debido a la falta de interacciones cinéticas significativas la gabapentina se puede asociar a otros agentes antiepilépticos. Este medicamento no altera significativamente los niveles plasmáticos de dichas drogas.

Si la gabapentina es discontinuada y/o si se agregara otra medicación anticonvulsivante al tratamiento, esto debe hacerse en forma gradual durante un periodo 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 (Cc) puede ser medido razonablemente bien empleando la ecuación de Cockcroft y Gault.

$$\text{Mujeres } Cc = (0.85) (140-\text{edad}) (\text{peso}) / [(72) (\text{Scr})]$$

$$\text{Hombres } Cc = (140-\text{edad}) (\text{peso}) / [(72) (\text{Scr})]$$

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 Clearance de creatinina ml/min	Dosis diarias total (mg/día)	Régimen de dosis (mg)
< 60	1.200	400 tres veces/día.
30-60	600	300 dos veces por día.
15-30	300	300 en 4 horas.
<15	150	300 en 48 horas.
Hemodiálisis	----	200 a 300 en 4 horas después de la hemo-diálisis (la dosis de carga es de 300 a 400 mg)

El empleo de gabapentina 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.

Dolor neuropático en pacientes mayores de 18 años: la dosis inicial es de 900 mg/día, distribuida en 3 dosis. Si fuera necesario, aumentar la dosis hasta 3600 mg/día. Para administrarlo en los niños y adolescentes menores de 18 años no existen aún suficientes experiencias.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con compromiso de la función renal o bajo hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES

La gabapentina está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a la droga o a sus excipientes.

ADVERTENCIAS

Resultados de un estudio sugieren un aumento del riesgo de ideas o comportamientos suicidas en los pacientes tratados con drogas antiepilépticas (DAEs).

Se realizó una evaluación de 199 estudios clínicos controlados para evaluar la incidencia de comportamiento e ideación suicida en pacientes en tratamiento con DAEs (11 deferentes drogas antiepilépticas). Estos estudios evaluaron la eficacia de diferentes drogas antiepilépticas en tratamiento de epilepsia y alteraciones psiquiátricas (trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otras condiciones.

Los pacientes randomizados a alguna de las drogas antiepilépticas tuvieron casi el doble del riesgo de tener ideación o comportamiento suicida comparados con los pacientes randomizados al grupo placebo (riesgo relativo ajustado 1.8, 95% IC: 1.2, 2.7).

El número de casos de suicidio dentro de estos estudios es muy pequeño para permitir estimar cualquier conclusión sobre el efecto de las DAEs sobre el suicidio consumado.

Las indicaciones para las cuales se prescriben DAEs comprenden patologías que en sí mismas se asocian a un riesgo creciente de morbilidad y mortalidad, de ideas y de comportamiento suicida.

Los pacientes, sus cuidadores y las familias deben ser informados del potencial aumento de riesgo de tener ideas y comportamientos suicidas y se debe aconsejar sobre la necesidad de estar alerta ante la aparición o el empeoramiento de los síntomas de depresión, cualquier cambio inusual en humor o comportamiento, o la aparición de ideas y comportamientos suicidas.

Crisis precipitada por la supresión 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 gabapentina fue 0,6% (5 de 543) contra 0,5% en pacientes que recibieron placebo (2 de 378). Entre los 2.074 pacientes tratados con gabapentina 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 durante la aplicación de otra medicación.

Erupción secundaria a la droga con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS): se reportaron reacciones sistémicas de hipersensibilidad, severas, amenazantes de la vida, tales como erupción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) en pacientes tomando drogas antiepilépticas incluyendo gabapentin.

Es importante resaltar que se pueden presentar manifestaciones tempranas de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, aún cuando la erupción no es evidente. Si están presentes tales signos o síntomas, el paciente debe ser evaluado de inmediato. El gabapentin debe ser discontinuado si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y síntomas.

Potencia tumorigénica: en estudios preclínicos estándar in vivo de carcinogenicidad se identificó una incidencia inesperadamente alta de adenocarcinoma acinopancreático 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 gabapentina no proporcionan un medio directo para evaluar el potencial para inducir tumores en humanos.

En estudios clínicos que incluyen 2.085 pacientes por año de exposición, nuevos tumores fueron comunicados 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 gabapentina.

Sin conocimiento de antecedente de incidencia y reaparición en una población similar no tratada con gabapentina 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 gabapentina, 8 muertes súbitas e inexplicables fueron registradas entre un conjunto de 2.203 pacientes tratados (2.103 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 pacientes-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 gabapentina (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 gabapentina 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 gabapentina y la exactitud de las estimaciones provistas.

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

Gabapentina puede ser usado en forma concomitante con otras drogas antiepilépticas sin producir alteraciones en las concentraciones sanguíneas de gabapentina ni de dichas drogas. Para medir proteinuria 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. Multistik SG* cuando se agregaba gabapentina a otras drogas anticonvulsivantes.

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

El uso de gabapentina en pacientes pediátricos epilépticos con un rango etareo 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 gabapentina 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 1,7 vs. 0%. Uno de estos efectos, un registro de hostilidad fue considerado serio. La discontinuación en el tratamiento con gabapentina tuvo lugar en 1,3% de los pacientes que reportaron labilidad emocional e hiperquinesia y 0,9% de los pacientes tratados con gabapentina 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

Gabapentina puede provocar dependencia del fármaco, lo cual puede suceder a dosis terapéuticas. Se han notificado casos de abuso y uso incorrecto. Los pacientes con antecedentes de abuso de sustancias pueden tener un mayor riesgo de uso incorrecto, abuso y dependencia de Gabapentina, con lo que Gabapentina debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Antes de prescribir Gabapentina, debe evaluarse exhaustivamente el riesgo que tiene el paciente para un uso incorrecto, abuso o dependencia. Debe supervisarse a los pacientes tratados con Gabapentina para controlar si aparecen síntomas de uso incorrecto, abuso o dependencia de este medicamento, como el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

PRECAUCIONES

Interacciones medicamentosas

La gabapentina no es metabolizada apreciablemente y no interfiere con el metabolismo de drogas antiepilépticas comúnmente coadministrada.

Se han reportado datos de interacciones de drogas descritas en esta sección obtenidos de estudios que incluyen adultos sanos y pacientes con epilepsia.

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

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

Carbamazepina: el estado estable a través de la concentración de carbamazepina y carbamazepina 10,11 epoxi en plasma, no fue afectada por la administración concomitante de gabapentina 400 mg tres veces por día.

Asimismo, la farmacocinética de gabapentina permanece inalterable por la administración de carbamazepina.

Fenobarbital: las estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de fenobarbital o gabapentina 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 gabapentina decayó un 14% y el clearance de creatinina decayó un 10%. Así la cimetidina parece alterar la excreción renal de gabapentina y de creatinina, un marcador endógeno de la función renal. No se prevé que la leve disminución de la excreción renal de gabapentina observada cuando se la administra simultáneamente con cimetidina vaya a tener consecuencias clínicas de importancia. El efecto de gabapentina 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 µg de etinilestradiol, fueron similares con y sin la administración de gabapentina 400 mg tres veces al día la C_{max} de noretindrona fue 13% más alta cuando fue coadministrada con gabapentina. Esta interacción no reviste importancia clínica.

Antiácidos: los antiácidos reducen la biodisponibilidad de gabapentina en alrededor de un 20%. Esta disminución en la biodisponibilidad fue de un 5% cuando gabapentina fue administrado por lo menos 2 horas después de la administración de un antiácido.

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

Interacciones con drogas / test de laboratorio. cuando se incluyó gabapentina a la terapia con otras drogas antiepilépticas, se reportaron falsos positivos en el test de tira reactiva de Ames N Multistick SG*. Se recomienda el procedimiento más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico para determinar proteinuria.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

En estudios preclínicos se administró gabapentina 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 supervivencia, 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 permitan afirmar algo sobre el riesgo carcinogénico en el ser humano.

Gabapentina no tiene potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en ensayo estándar con bacterias o células de mamíferos.

Gabapentina 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 hámster.

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. Gabapentina ha demostrado ser fetotóxico en roedores causando retraso en la osificación 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 administrado a pacientes epilépticos sobre la 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 hidrouréter 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 perinatal, posnatal que todas las dosis estudiadas (500, 1000 y 2000 mg/kg/día). Las dosis a las cuales ocurre el efecto son 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 hidrouréter o 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 diarias 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 tetarogénico 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 debería ser usada durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales justifican el riesgo potencial para el feto.

Se ha notificado síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos expuestos a Gabapentina en el útero. La exposición concomitante a Gabapentina y a opioides durante el embarazo puede incrementar el riesgo de síndrome de abstinencia neonatal. Debe supervisarse atentamente a los recién nacidos.

Síntomas de abstinencia

Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con Gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con Gabapentina puede indicar dependencia del fármaco. Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con Gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

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

Uso pediátrico: la seguridad y eficacia de gabapentina en niños menores de 3 (tres) años no ha sido establecida.

Uso en geriatría: no se han realizado estudios sistemáticos en pacientes geriátricos. Los efectos clínicos adversos reportados entre 59 pacientes tratados con gabapentina 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 anormalidades de laboratorio asociados con el uso de gabapentina.

Como gabapentina es eliminada principalmente por excreción renal, para pacientes ancianos con función renal comprometida, la dosis debe ajustarse como se indica en Posología.

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 (Ccr) puede ser estimado usando la ecuación de Cockcroft y Gault.

Para mujeres $Ccr = (0,85) (140 - \text{edad}) (\text{peso}) / [(72) (\text{Scr})]$

Para hombres $Ccr = (140 - \text{edad}) (\text{peso}) / [(72) (\text{Scr})]$

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

Empleo en trastornos hepáticos

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

Empleo en insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con función renal comprometida (ver Posología / Dosificación – 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 gabapentina combinada con otras drogas epilépticas en pacientes mayores de 12 años fueron: somnolencia, inestabilidad, ataxia, fatiga, nistagmo. Los más comúnmente observados en pacientes pediátricos (3 a 12 años de edad) en combinación con otros anticonvulsivantes fueron: infección intestinal, fiebre, náuseas, somnolencia, vómitos y hostilidad.

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 gabapentina 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.

Frecuencia de reacciones adversas:

>ó= 1/10 fatiga, fiebre

>ó= 1/100 a < 1/10 edema periférico, marcha anormal, astenia, dolores, malestar, síndrome gripal

>ó= 1/1.000 a < 1/100 edema generalizado Frecuencia desconocida reacciones por síndrome de retirada*

*Se han observado síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento a corto y largo plazo con Gabapentina. Los síntomas de abstinencia pueden aparecer poco después de la interrupción, habitualmente dentro de las primeras 48 horas. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son ansiedad, insomnio, náuseas, dolores, sudoración, temblor, cefalea, depresión, sensación anormal, mareo y malestar. La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con Gabapentina puede indicar dependencia del fármaco. Debe informarse al paciente de este hecho al principio del tratamiento. Si se debe interrumpir el tratamiento con Gabapentina, se recomienda hacerlo de forma gradual durante un mínimo de 1 semana, independientemente de la indicación.

Reacciones adversas cutáneas severas: Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas relacionadas con el tratamiento con Gabapentina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden poner en peligro la vida o resultar mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes acerca de los signos y síntomas de las reacciones cutáneas, que deberán controlarse exhaustivamente. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe suspender el tratamiento con Gabapentina inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según sea necesario). Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ, NET o DRESS debida al tratamiento con Gabapentina, no se debe reiniciar el tratamiento del paciente con este medicamento en ningún momento.

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 apetito.
- *Sistema hematológico y linfático*: leucopenia.
- *Sistema músculo esquelético*: mialgia, fractura.
- *Sistema nervioso*: somnolencia, mareos, ataxia, nistagmo, temblor, nerviosismo, distaria, amnesia, depresión, pensamiento anormal, contorsiones, coordinación anormal. Frecuencia desconocida: Dependencia del fármaco.
- *Sistema respiratorio*: rinitis, faringitis, tos.
- *Piel y faneras*: abrasión, prurito. Frecuencia desconocida: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, angioedema, alopecia.
- *Sistema urogenital*: impotencia.
- *Sentidos especiales*: diplopía, ambliopía.
- *Alteraciones de 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 gabapentina, 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 gabapentina.

La incidencia de efectos adversos se incrementó levemente con la edad en los pacientes tratados con gabapentina 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 hay datos suficientes para apoyar diferencias étnicas relacionadas a los efectos adversos de gabapentina.

Efectos adversos emergentes del tratamiento, incidencia en pacientes pediátricos (edad 3 a 12 años) en ensayos clínicos controlados (efectos adversos en al menos el 2% de los pacientes tratados con gabapentina, numéricamente más frecuentes que el grupo placebo.

Sistema corporal/Efectos adversos	Gabapentina N=119 %	Placebo N=128 %
Todo el organismo		
Infección viral	10.9	3.1
Fiebre	10.1	3.1
Incremento de peso	3.4	0.8
Fatiga	3.4	1.6
Sistema digestivo		
Náuseas y/o vómitos	8.4	7.0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8.4	4.7
Hostilidad	7.6	2.3
Labilidad emocional	4.2	1.6
Mareos	2.5	1.6
Hiperquinesia	2.5	0.8
Sistema Respiratorio		
Bronquitis	3.4	0.8
Infecciones respiratorias	2.5	0.8

Otros efectos mayores al 2% en pacientes de 3 ó 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

Gabapentina fue administrada 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 gabapentina, 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 ó 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, peritoneo, palpitaciones, taquicardia, migraña, soplos; *raro:* fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca, tromboflebitis, tromboflebitis profunda, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis pulmonar, extrasistoles ventriculares, bradicardia, extrasístoles supraventriculares, frote pericárdico, bloqueo cardíaco, embolismo pulmonar, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, derrame pericardio, pericarditis.

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

Sistema endócrino: raro: hipertiroidismo, hipotiroidismo, bocio, hipoestrogenismo, insuficiencia ovárica, epididimitis, inflamación testicular, apariencia cushingoides.

Sistema hematológico y linfático: frecuente: 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: artralgias; *infrecuente:* tendinitis, artritis, rigidez articular, edema articular, prueba de Romberg positiva; *raro:* costocondritis, osteoporosis, bursitis, contractura.

Sistema nervioso: frecuente: vértigo, hiperquinesia, parestesia, reflejos disminuidos o ausentes, hipertesia, ansiedad, hostilidad; *infrecuente:* tumores del sistema nervioso central, síncope, pesadillas, afasia, hipoestesia, hemorragia endocraneana, hipotonía, disestesia, paresias, distonía, 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 nervioso, alteraciones en la personalidad, aumento de la libido, apraxia, desorden del control motor fino, meningismo, mioclonía local, hiperestesia, hipoquinesia, manía, neurosis, histeria, reacción antisocial, actitudes suicidas.

Sistema respiratorio: frecuente: neumonía; *infrecuente:* epistaxis, disnea, apnea; *raro:* mucosis, neumonía espirativa, hiperventilación, hipolaringitis, obstrucción nasal, ronquido, 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 urinaria, cistitis, retención urinaria, incontinencia urinaria, hemorragia vaginal, amenorrea, dismenorrea, menorragia, cáncer de mama, anorgasmia, eyaculación anormal; *raro:* dolor renal, leucorrea, prurito genital, cálculo renal, insuficiencia renal aguda, anuria, glucosuria, nefrosis, pluria, urgencia urinaria, dolor vaginal, dolor mamario, dolor testicular.

Sentidos especiales: frecuente: visión anormal; *infrecuente:* cataratas, conjuntivitis, ojos secos, dolor ocular, alteraciones en el campo visual, fotofobia, ptosis bilateral o unilateral, hemorragia ocular, pérdida auditiva, tinitus, infección del oído interno, otitis medio, pérdida del gusto, movimientos oculares; *raro:* prurito ocular, acomodación anormal, sensibilidad nasal, perforación timpánica, problemas de la localización ocular, retinopatía, glaucoma, iritis, alteración corneal, disfunción lagrimal, cambios degenerativos oculares, ceguera, degeneración retinaria, miosis, coreoretinitis, estrabismo, disfunción de la trompa de Eustaquio, laberintitis, otitis externa, alteraciones olfativas.

Efectos adversos que tuvieron lugar en ensayos clínicos que incluyeron a 449 pacientes pediátricos de 3 a 12 años de edad tratados con gabapentina:

Organismo en su totalidad: deshidratación, mononucleosis infecciosa.

Sistema Digestivo: hepatitis.

Sistema hemático y linfático: alteraciones en la coagulación.

Sistema nervioso: neuralgia occipital.

Función psicológica: sonambulismo.

Sistema respiratorio: edema laríngeo, pseudocroop.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha identificado una dosis letal de gabapentina en ratones y ratas aún alcanzando los 8.000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en los animales incluyen: ataxia, respiración dificultosa, ptosis, sedación, hipoactividad o excitación.

Las sobredosis orales agudas de gabapentina que han sido registradas muestran casos de doble visión, palabra escandida, mareos, letargo y diarrea. En todos los casos los pacientes se recuperaron con cuidados de apoyo.

La gabapentina puede ser removida por hemodiálisis, aunque la hemodiálisis no ha sido empleada en los pocos casos denunciados, puede estar indicada de acuerdo al estado clínico del paciente o en aquellos que padecen insuficiencia renal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



Información para el paciente

Los pacientes deben ser instruidos para tomar gabapentina solamente como se prescribe.

Para asegurar un uso seguro y efectivo de gabapentina, se suministrará a los pacientes o información y las instrucciones que siguen.

1 – Informe a su médico sobre cualquier medicación prescrita o no prescrita, alcohol o drogas que está tomando actualmente o tiene la intención de tomar durante su tratamiento con gabapentina.

2 – Ud. deberá informar a su médico si está embarazada, o si tiene la intención de embarazarse, o si se embaraza mientras está tomando.

3 – No se conoce si gabapentina pasa a la leche materna. Dado que el riesgo para los lactantes humanos no ha sido evaluado, Ud. deberá informar a su médico si está amamantando a su bebé.

4 – Consulte a su médico si Ud. tiene la intención de conducir automóviles o maneja maquinaria potencialmente peligrosa durante su tratamiento con gabapentina.

PRESENTACIÓN

ELIFER 100 mg - 600 mg: envases con 30 comprimidos recubiertos.

ELIFER 300 mg: envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Fecha de última revisión: Agosto de 2023

Forma de conservación

- Conservar en su envase original a temperatura ambiente hasta 30°C, en lugar seco.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N ° 54.266

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

