# FICHA TÉCNICA

## 1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

**Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas duras EFG**
**Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas duras EFG**

## 2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

**Gabapentina Tevagen 300 mg:** cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina (DOE).
**Gabapentina Tevagen 400 mg:** cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina (DOE).

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.
**Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas**. Cápsulas de gelatina dura, con cuerpo y tapa naranja, conteniendo un polvo blanco a blanquecino con pequeños aglomerados.
La tapa y cuerpo de la cápsula están marcados con los números'93' y '39'.

.

**Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas**. Cápsulas de gelatina dura, con cuerpo y tapa marrón, conteniendo un polvo blanco a blanquecino con pequeños aglomerados.
La tapa y cuerpo de la cápsula están marcados con los números'93' y '40'.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

**Epilepsia**

**Gabapentina Tevagen** es un antiepiléptico indicado como monoterapia o terapia combinada en crisis parciales o crisis parciales secundariamente generalizadas en adultos y niños mayores de 12 años, incluyendo los pacientes con crisis de nuevo diagnóstico. Puede utilizarse en niños a partir de 3 años en combinación con otros antiepilépticos en crisis parciales complejas o con generalización secundaria, excluyendo los cuadros simples.

En niños menores de 12 años, **Gabapentina Tevagen** debe administrarse combinado con otros antiepilépticos hasta que no se disponga de información adecuada a partir de ensayos clínicos controlados.

**Dolor Neuropático**

**Gabapentina Tevagen** está indicada en el tratamiento del dolor neuropático.

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

## 4.2. Posología y forma de administración

Las cápsulas de **Gabapentina Tevagen** se administran por vía oral. Los alimentos no modifican su absorción.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia.
Al interrumpirse el tratamiento con gabapentina y/o añadir al tratamiento una medicación antiepiléptica alternativa, esto debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana.

**Epilepsia**

**Adultos:**
En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg tres veces al día. La dosis inicial es de 900 mg al día, que puede alcanzarse administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1 o utilizando una de las siguientes aproximaciones:

Titulación inicial

| DOSIS | DÍA 1 | DÍA 2 | DÍA 3 |
|---|---|---|---|
| 900 mg | 300 mg<br>una vez al día | 300 mg<br>dos veces al día | 300 mg<br>tres veces al día |
| 1200 mg | 400 mg<br>una vez al día | 400 mg<br>dos veces al día | 400 mg<br>tres veces al día |

La dosis puede incrementarse hasta 3600 mg al día dividido en tres dosis equitativas.

Dosis de mantenimiento

| DOSIS | ESQUEMA |
|---|---|
| 900 mg | 300 mg tres veces al día |
| 1200 mg | 400 mg tres veces al día |
| 1800 mg | 2 x 300 mg tres veces al día |
| 2400 mg | 2 x 400 mg tres veces al día |
| 3600 mg | 3 x 400 mg tres ves al día |

El intervalo máximo de tiempo entre dosis en la pauta de tres veces al día no debe superar las 12 horas.
La dosis inicial usual de gabapentina para los pacientes recién diagnosticados es de 900 mg/día.

**Niños de 3-12 años:**
La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día el Día 1, 20 mg/kg/día el Día 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día.

No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años.

**Dolor Neuropático**

La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándola en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día).

La eficacia de gabapentina ha sido demostrada en varios estudios clínicos con una duración máxima de 7 a 8 semanas.
**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 y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal. (Ver TABLA 1)

TABLA 1. Dosificación de mantenimiento de gabapentina en adultos con deterioro de la función renal

| Función renal<br>Aclaramiento de creatinina (ml/min) | Rango[a] de la dosis diaria total (mg/día) |
|---|---|
| ≥ 80 | 900 - 3600 mg |
| 50 – 79 | 600 - 1800 mg |
| 30 – 49 | 300 - 900 mg |
| 15 – 29 | 150 [b] - 600 mg |
| < 15 | 150 [b] - 300 mg |

[a] La dosis diaria total debe administrarse dividida en tres veces al día.
[b] Deben administrarse 300 mg en días alternos.

**Pacientes en hemodiálisis**:
Se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg para los pacientes sometidos a hemodiálisis que no hayan sido nunca tratados con gabapentina, seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.

## 4.3. Contraindicaciones

**Gabapentina Tevagen** está contraindicada en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a gabapentina o alguno de sus excipientes.

## 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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. Cuando sea preciso una reducción de la dosis, retirada del tratamiento, o sustitución de la medicación anticonvulsivante, debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana.

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

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

Gabapentina, en general, no se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias y puede agravar este tipo de crisis en algunos pacientes. Por lo tanto, gabapentina debe usarse con precaución en pacientes con crisis mixtas incluyendo ausencias.

**Gabapentina Tevagen** 300 mg contiene amarillo naranja S como excipiente. Puede causar reacciones de tipo alérgico, incluido asma especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

No se han realizado estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes de 65 años de edad en adelante. En un estudio doble ciego en pacientes con dolor neuropático, apareció somnolencia, edema periférico y astenia en un porcentaje algo más alto en pacientes a partir de 65 años de edad que en

pacientes más jóvenes. Aparte de estos hallazgos, las investigaciones clínicas en este grupo de edad no indican que haya un perfil de reacciones adversas diferente del observado en los pacientes más jóvenes.

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

Erupción cutánea medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (EDESS)

Se han registrado reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves y potencialmente mortales, como la erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (EDESS) en pacientes que toman antiepilépticos como gabapentina (ver sección Efectos Adversos).

Es importante señalar que las primeras manifestaciones de hipersensibilidad, tales como fiebre o linfadenopatía, pueden estar presentes incluso cuando la erupción no es evidente. Si tales signos o síntomas están presentes, se debe evaluar al paciente inmediatamente. Se debe interrumpir el tratamiento con gabapentina si no se puede establecer una etiología alternativa para los signos y los síntomas.

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

Ideación y comportamiento suicida
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 Tevagen.

Por 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.

## 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

No se ha observado interacción entre gabapentina y fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, o fenobarbital. La farmacocinética de gabapentina en estado de equilibrio es similar en sujetos sanos a la observada en pacientes con epilepsia que reciben fármacos antiepilépticos.

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

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

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

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 recomienda para determinar las proteínas en orina el método más específico de precipitación con ácido sulfosalicílico. Esto se debe a falsos positivos observados con el test de tiras reactivas de Ames N-Multistick SG® cuando se añadió gabapentina a otros anticonvulsivantes.

## 4.6. Embarazo y lactancia

**Embarazo**

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

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

Riesgo asociado a gabapentina

No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Los estudios de reproducción en ratón, rata y conejo con dosis, respectivamente, de hasta 50, 30 y 25 veces la dosis humana no revelaron aumentos en la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles. No obstante, no existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas.

Al no ser siempre los estudios de reproducción en animales predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco solo se utilizará durante el embarazo en los casos que el potencial beneficio para la paciente justifique el riesgo potencial para el feto.

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

**Lactancia**

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 puede tener una influencia menor o moderada sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.
Como todos los anticonvulsivantes, gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas por otra parte leves o moderadas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria.

Esto ocurre especialmente al comienzo del tratamiento y después de aumentar la dosis.

## 4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de los efectos adversos se ordenan de la forma siguiente: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (< 1/10.000), no conocida (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

*Infecciones e infestaciones*
Muy frecuentes: Infección viral
Frecuentes: Neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media, bronquitis, faringitis, rinitis

*Trastornos de la sangre y del sistema linfático*
Frecuentes: Leucopenia
Raras: Trombocitopenia

*Trastornos del sistema inmunológico*
Raras: Reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria)

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

*Trastornos psiquiátricos*
Frecuentes: Hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
Raras: Alucinaciones

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

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

*Trastornos del oído y del laberinto*
Frecuentes: Vértigo
Raras: Tinnitus

*Trastornos cardíacos*
Raras: Palpitaciones

*Trastornos vasculares*
Frecuentes: Hipertensión, vasodilatación

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*
Frecuentes: Disnea, tos, sequedad de garganta.

*Trastornos gastrointestinales*
Frecuentes: Vómitos, nauseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia
Raras: Pancreatitis

*Trastornos hepatobiliares*
Raras: Hepatitis, ictericia

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*
Frecuentes: Púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné
Raras: Síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, alopecia
No conocida: Erupción medicamentosa con eosinofília y sintomas sistêmicos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo")

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

*Trastornos renales y urinarios*
Frecuentes: Incontinencia
Raras: insuficiencia renal aguda

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

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*
Muy frecuentes: Fatiga, fiebre
Frecuentes: Edema facial, edema periférico, edema generalizado, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal
Poco frecuentes: edema generalizado
Raras: Reacciones por síndrome de retirada (principalmente ansiedad, insomnio, nauseas, dolores, sudoración), dolor de pecho, muertes inesperadas (no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina)

*Exploraciones complementarias*
Frecuentes: Disminución del recuento leucocitario, aumento de peso
Raras: Fluctuaciones de la glucemia en sangre (en pacientes con diabetes, aumento en los valores de los análisis de la función hepática

*Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:*
Frecuentes: Lesiones accidentales, fractura, abrasión

**Población pediátrica**
Se han notificado en estudios clínicos en niños infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis. Además, en los estudios clínicos en niños, frecuentemente se notificaron conducta agresiva e hipercinesias.

Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en los que fue bien tolerado. De éstos, 543 pacientes participaron en ensayos clínicos controlados.

Debido a que gabapentina se administró frecuentemente en combinación con otros fármacos antiepilépticos, no fue posible determinar que fármaco(s), en su caso, se asoció con acontecimientos adversos.

**Incidencia en los ensayos clínicos controlados**

La tabla siguiente relaciona los signos y síntomas que se observaron durante el tratamiento y que se presentaron en al menos un 1% de los pacientes con crisis parciales en el transcurso de los ensayos controlados realizados que comparaban gabapentina con placebo. En estos estudios, se añadió gabapentina o placebo a la terapia antiepiléptica seguida por los pacientes. Los acontecimientos adversos fueron considerados generalmente como de leves a moderados.

TABLA 2. Resumen de los signos y síntomas observados en un porcentaje $\geq$ 1% de los pacientes tratados con gabapentina como terapia combinada en los estudios controlados con placebo [número (%) de pacientes]

| Acontecimiento adverso [a] (AA) | Gabapentina[b] N = 543 | Placebo[b] N = 378 |
|---|---|---|
| Somnolencia | 105 (19,3) | 33 (8,7) |
| Vértigos | 93 (17,1) | 26 (6,9) |
| Ataxia | 68 (12,5) | 21 (5,6) |
| Fatiga | 60 (11,0) | 19 (5,0) |
| Nistagmus | 45 (8,3) | 15 (4,0) |
| Dolor de cabeza | 44 (8,1) | 34 (9,0) |
| Temblor | 37 (6,8) | 12 (3,2) |
| Nauseas y/o vómitos | 33 (6,1) | 27 (7,1) |
| Diplopía | 32 (5,9) | 7 (1,9) |
| Ambliopía[c] | 23 (4,2) | 4 (1,1) |
| Rinitis | 22 (4,1) | 14 (3,7) |
| Aumento de peso | 16 (2,9) | 6 (1,6) |
| Faringitis | 15 (2,8) | 6 (1,6) |
| Disartria | 13 (2,4) | 2 (0,5) |
| Nerviosismo | 13 (2,4) | 7 (1,99 |
| Dispepsia | 12 (2,2) | 2 (0,5) |
| Amnesia | 12 (2,2) | 0 (0,0) |
| Mialgia | 11 (2,0) | 7 (1,9) |
| Tos | 10 (1,8) | 5 (1,3) |
| Dolor abdominal | 10 (1,8) | 9 (2,4) |
| Dolor de espalda | 10 (1,8) | 2 (0,5) |
| Depresión | 10 (1,8) | 7 (1,8) |
| Pensamientos anormales | 9 (1,7) | 5 (1,3) |
| Sequedad de boca o garganta | 9 (1,7) | 2 (0,5) |
| Edema periférico | 9 (1,7) | 2 (0,5) |
| Confusión | 9 (1,7) | 7 (1,9) |
| Estreñimiento | 8 (1,5) | 3 (0,8) |
| Impotencia | 8 (1,5) | 4 (1,1) |
| Anormalidades dentales | 8 (1,5) | 1 (0,3) |
| Eritema | 8 (1,5) | 6 (1,6) |
| Diarrea | 7 (1,3) | 8 (2,1) |
| Infección vírica | 7 (1,3) | 8 (2,1) |
| Fiebre | 7 (1,3) | 5 (1,3) |
| Punzadas | 7 (1,3) | 2 (0,5) |
| Abrasión | 7 (1,3) | 0 (0,0) |
| Prurito | 7 (1,3) | 2 (0,5) |
| Aumento del apetito | 6 (1,1) | 3 (0,8) |
| Disminución del rto. leucocitario | 6 (1,1) | 2 (0,5) |
| Insomnio | 6 (1,1) | 7 (1,9) |
| Acné | 6 (1,1) | 5 (1,3) |
| Fractura | 6 (1,1) | 3 (0,8) |

| | | |
|---|---|---|
| Vasodilatación | 6 (1,1) | 1 (0,3) |
| Leucopenia | 6 (1,1) | 2 (0,5) |
| Coordinación anormal | 6 (1,1) | 1 (0,3) |
| Labilidad emocional | 6 (1,1) | 5 (1,3) |

[a] Término preferencial de COSTART
[b] Más terapia farmacológica antiepiléptica de base
[c] Visión borrosa

Los acontecimientos adversos más comúnmente observados con el uso de gabapentina en combinación con otros antiepilépticos en niños de 3-12 años, y que no presentaron igual frecuencia en los pacientes tratados con placebo, fueron infección vírica, fiebre, náuseas y/o vómitos y somnolencia.

TABLA 3 Incidencia de acontecimientos adversos que aparecen con el tratamiento en niños de 3 a 12 años en estudios controlados en combinación con otros antiepilépticos (acontecimientos en al menos un 2% de los pacientes tratados con gabapentina y numéricamente más frecuentes que en el grupo placebo)

| Sistema corporal/ Evento adverso | Gabapentina[a] N = 119 % | Placebo[a] N = 128 % |
|---|---|---|
| Organismo en general | | |
| Infección vírica | 10,9 | 3,1 |
| Fiebre | 10,1 | 3,1 |
| Aumento de peso | 3,4 | 0,8 |
| Fatiga | 3,4 | 1,6 |
| 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 |
| Vértigo | 2,5 | 1,6 |
| Hiperquinesia | 2,5 | 0,8 |
| Sistema respiratorio | | |
| Bronquitis | 3,4 | 0,8 |
| Infección respiratoria | 2,5 | 0,8 |

[a] Más el tratamiento farmacológico de base con antiepilépticos

Otros acontecimientos que se presentaron en más del 2% de los niños pero con una frecuencia igual o superior en el grupo placebo incluyeron: faringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza, rinitis, convulsiones, diarrea, anorexia, tos y otitis media.

**Otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos**
A continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior .
**Organismo en general:** astenia, malestar, edema facial
**Sistema cardiovascular:** hipertensión
**Aparato digestivo:** flatulencia, anorexia, gingivitis
**Sistemas hematológico y linfático:** púrpura descritos más frecuentemente como cardenales, resultantes de traumatismos físicos.
**Sistema musculoesquelético:** artralgia

**Sistema nervioso:** vértigo, hiperquinesia, aumento, disminución o ausencia de reflejos, parestesias, ansiedad y hostilidad
**Aparato respiratorio:** neumonía
**Sistema urogenital**: infección del tracto urinario
**Sentidos especiales:** visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual.

Cincuenta y nueve pacientes mayores de 65 años han recibido gabapentina. Los acontecimientos adversos comunicados por estos pacientes son de la misma clase que los comunicados en individuos más jóvenes. La dosis debe ajustarse en pacientes con la función renal alterada (ver sección **4.2.**).

Los acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en niños tratados con gabapentina y que no fueron comunicados anteriormente en los ensayos clínicos realizados en adultos como terapia combinada son:
**Sistema digestivo:** moniliasis oral
**Sistema nervioso:** desaparición del aura
**Sistema respiratorio:** pseudo-difteria.

**Acontecimientos adversos observados en los ensayos clínicos en monoterapia:**
El perfil de acontecimientos adversos en los estudios controlados en monoterapia, fue similar al de los estudios en que se utilizó en combinación.

**Datos de farmacovigilancia**
Se han comunicado muertes súbitas inexplicadas, para las que no se ha establecido ninguna relación causal con el tratamiento con gabapentina. Adicionalmente y como parte de la experiencia tras la comercialización de gabapentina se han comunicado en muy raras ocasiones casos de pancreatitis, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, fluctuaciones de la glucosa sanguínea en pacientes diabéticos y elevación de las pruebas de función hepática.

**Abandono del tratamiento por acontecimientos adversos**
Aproximadamente un 7% de los 2074 adultos y adolescentes y un 8% de los 292 niños de 3 a 12 años con epilepsia, espasticidad, o migraña que recibieron gabapentina en los estudios clínicos anteriores a la autorización abandonaron estos ensayos debido a un acontecimiento adverso.

Los acontecimientos que más frecuentemente se asociaron con el abandono del estudio en adultos fueron somnolencia (1,2%), ataxia (0,8%), fatiga (0,6%), náuseas y/o vómitos (0,6%) y en niños somnolencia (1,4%), hiperquinesia (1,0%) y hostilidad (1,0%). Casi todos los participantes tuvieron múltiples síntomas, ninguno de los cuales pudo ser considerado como primario.

## 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 una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8000 mg/kg. Los signos de toxicidad aguda en animales incluyen ataxia, dificultad al respirar, ptosis, hipoactividad o excitación.

# 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

## 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12

Gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico) 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 profármacos del GABA. Los estudios *in vitro* con la Gabapentina radiomarcada han caracterizado un nuevo lugar de unión de péptidos en los tejidos cerebrales de rata incluyendo el neocortex y el hipocampo que pueden estar relacionados con la actividad anticonvulsivante de gabapentina y sus derivados estructurales. No obstante, la identificación y función de estos puntos de unión de gabapentina han de ser aún clarificadas. Gabapentina a concentraciones terapéuticas 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.

Asimismo, se ha demostrado la actividad analgésica de gabapentina en modelos animales de inflamación y dolor neuropático, así como en ensayos clínicos en pacientes con dolor neuropático.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de gabapentina no es proporcional a la dosis. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de gabapentina se observan a las 2-3 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, no afectan la farmacocinética de gabapentina. Como mejor se describe la eliminación de gabapentina del plasma es como una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas. La farmacocinética de gabapentina no resulta afectada por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas en el equilibrio son predecibles de los datos de dosis única.
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. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina son proporcionales a la dosis con dosis de 300 ó 400 mg cada 8 horas. En la Tabla 4 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

TABLA 4. 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 = 11) |
|---|---|---|
| Cmax (µg/mL) | 4,02 (24) | 5,50 (21) |
| tmax (hr) | 2,7 (18) | 2,1 (47) |
| t½ (hr) | 5,2 (12) | 6,1 ND |
| $AUC_{(0-\Re)}$ (µg·hr/mL) | 24,8 (24) | 33,3 (20) |
| Ae% (%) | NA NA | 63,6 (14) |

ND = No determinado
NA = No disponible

Posteriormente, se han realizado estudios farmacocinéticos con dosis de 300-4800 mg de gabapentina y se ha observado que el valor de la Cmax y AUC aumenta con la dosis, no obstante estos incrementos están por debajo de los proporcionales a la dosis.

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 se elimina únicamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas mixtas responsables del metabolismo de los fármacos.

Se estudió la farmacocinética de gabapentina en 24 niños voluntarios sanos de 4-12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños son similares a las de los adultos.

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.).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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 sólo 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.
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 hámsters.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Relación de excipientes

**Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas**
Contenido de la cápsula:
Talco
Almidón (de maíz sin gluten) pregelatinizado

Tapa / cuerpo de la cápsula:
Gelatina
Eritrosina (E127)
Amarillo naranja S (E110)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta:
Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol

**Gabapentina Tevagen 400 mg**

Contenido de la cápsula:
Talco
Almidón (de maíz sin gluten) pregelatinizado

Tapa / cuerpo de la cápsula:
Gelatina
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

Tinta:
Shellac
Óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol

## 6.2. Incompatibilidades

No procede.

## 6.3. Período de validez

2 años.

## 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar en el envase original. Conservar el blister en el envase exterior

## 6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de PVC/PVdC-aluminio transparente o blanco opaco.

**Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas**: estuche con blister conteniendo 30 y 90 cápsulas.
**Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas**: estuche con blister conteniendo 30 y 90 cápsulas.

## 6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No hay requisitos especiales.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Teva Pharma, S.L.U:
C/ Anabel Segura 11,
Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108, Madrid
España

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

**Gabapentina Tevagen 300 mg cápsulas EFG**, nº reg: 68.172
**Gabapentina Tevagen 400 mg cápsulas EFG**, nº reg: 68.173

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

**Noviembre 2006**

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Abril de 2013