

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Combix 100 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura de 100 mg contiene 100 mg de gabapentina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura con cuerpo y tapa de color blanco opaco, que lleva impreso con tinta negra "II" en el cuerpo.

La longitud de la cápsula es aproximadamente de 14,4 mm y el ancho es aproximadamente de 5,3 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

Gabapentina está indicada como terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y niños a partir de los 6 años en adelante (ver sección 5.1).

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

Tratamiento del dolor neuropático periférico

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

4.2. Posología y forma de administración

Posología

En la Tabla 1 se adjunta un esquema de titulación para el inicio de la terapia en todas las indicaciones, que se recomienda para adultos y adolescentes a partir de los 12 años en adelante. Las pautas de dosificación para niños menores de 12 años se encuentran recogidas bajo un epígrafe diferenciado más adelante en esta sección.

Tabla 1		
DIAGRAMA DE DOSIS - TITULACIÓN INICIAL		
Día 1	Día 2	Día 3
300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg tres veces al día

Interrupción del tratamiento

De acuerdo con la práctica clínica actual, si se tiene que interrumpir el tratamiento con gabapentina, se recomienda que se haga gradualmente durante al menos 1 semana independientemente de la indicación.

Epilepsia

La epilepsia normalmente requiere una terapia a largo plazo. El médico determinará la dosis en función de

la tolerancia y eficacia individuales.

Adultos y adolescentes

En los ensayos clínicos, el intervalo de dosis eficaz fue de 900 a 3.600 mg/día. El tratamiento debe iniciarse titulando la dosis tal y como se describe en la Tabla 1 o mediante la administración de 300 mg tres veces al día (TVD) en el Día 1. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individual del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en 300 mg/día cada 2-3 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas. Dosis por encima de los 4.800 mg/día han sido bien toleradas en ensayos clínicos abiertos a largo plazo. La dosis diaria total se debe dividir en 3 dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis para prevenir la aparición de convulsiones.

Niños a partir de los 6 años

La dosis inicial debe ser de 10 a 15 mg/kg/día y la dosis efectiva se alcanza mediante el incremento de la titulación a lo largo de un período aproximado de 3 días. La dosis efectiva de gabapentina en niños a partir de los 6 años es de 25 a 35 mg/kg/día. Dosis de hasta 50 mg/kg/día han sido bien toleradas en un estudio clínico a largo plazo. La dosis diaria total debe dividirse en tres dosis unitarias, no debiendo exceder de 12 horas el intervalo máximo de tiempo entre dosis.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia con la misma. Además, gabapentina puede ser usada en combinación con otros antiepilépticos sin que se produzcan alteraciones de las concentraciones plasmáticas de gabapentina o de las concentraciones séricas de otros antiepilépticos.

Dolor neuropático periférico

Adultos

La terapia se puede iniciar mediante titulación de la dosis tal y como muestra la Tabla 1. De forma alternativa, la dosis inicial es de 900 mg/día repartida en tres tomas iguales. Por lo tanto, basándose en la respuesta y tolerabilidad individuales del paciente, la dosis puede ir incrementándose posteriormente en incrementos de 300 mg/día cada 2-3 días, hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. En ciertos pacientes puede resultar adecuado realizar una titulación más lenta de la dosis de gabapentina. El tiempo mínimo para alcanzar una dosis de 1.800 mg/día es de una semana, para alcanzar 2.400 mg/día es de un total de 2 semanas y para alcanzar los 3.600 mg/día es de un total de 3 semanas.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo en la neuropatía diabética y la neuralgia post-herpética, en ensayos clínicos de más de 5 meses de duración. En caso de que el paciente necesite tratamiento del dolor neuropático periférico durante más de 5 meses, el médico debe evaluar la situación clínica del paciente y determinar la necesidad de una terapia adicional.

Instrucciones para todas las indicaciones

En pacientes con un estado general de salud débil, por ejemplo, con bajo peso corporal, tras un trasplante de órgano, etc., la dosis se ha de titular más lentamente, incluso mediante el empleo de dosis menores o de mayores intervalos entre los incrementos de dosis.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

Los pacientes de edad avanzada pueden necesitar un ajuste de la dosis debido al deterioro de la función renal con la edad (ver Tabla 2). La somnolencia, el edema periférico y la astenia pueden ser más frecuentes en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal deteriorada tal y como se describe en la Tabla 2 y/o aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis. Las cápsulas de 100 mg de gabapentina se pueden utilizar siguiendo las recomendaciones de dosis indicadas en pacientes con

insuficiencia renal.

Dosis de Gabapentina en adultos según la función renal	
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	Dosis Diaria Total (mg/día)
≥ 80	900-3.600
50-79	600-1.800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^a La dosis diaria total debe administrarse repartida en tres tomas al día. Las dosis reducidas son para pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 79 ml/min).

^b La dosis diaria de 150 mg debe administrarse como 300 mg en días alternos.

^c En pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min, se ha de reducir la dosis diaria en proporción al aclaramiento de creatinina (por ejemplo, pacientes con un aclaramiento de creatinina de 7,5 ml/min deben recibir la mitad de dosis diaria que reciben los pacientes con un aclaramiento de 15 ml/min).

Uso en pacientes sometidos a hemodiálisis

Para los pacientes con anuria sometidos a hemodiálisis que nunca han sido tratados con gabapentina, se recomienda una dosis de carga de 300 a 400 mg, seguida posteriormente de una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis. En los días que no se dializa, no debe tratarse con gabapentina.

Para los pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis la dosis de mantenimiento de gabapentina debe basarse en las recomendaciones de dosis dadas en la Tabla 2. Adicionalmente a la dosis de mantenimiento, se recomienda una dosis de 200 a 300 mg después de cada 4 horas de hemodiálisis.

Forma de administración

Vía oral.

Gabapentina se puede administrar con o sin alimentos y la cápsula debe tragarse entera con una ingesta suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacción cutánea adversa grave (SCAR)

Se han notificado reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) relacionadas con el tratamiento con gabapentina, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la erupción medicamentosa 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 gabapentina en ningún momento.

Anafilaxia

La gabapentina puede producir anafilaxia. Los signos y síntomas en los casos notificados incluyen dificultad para respirar, hinchazón de los labios, la garganta y la lengua, e hipotensión que requieren un

tratamiento de emergencia. Se debe advertir a los pacientes que interrumpen el tratamiento con gabapentina y busquen asistencia médica inmediata si experimentan signos o síntomas de anafilaxia (ver sección 4.8).

Pensamientos y comportamientos suicidas

Se han notificado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con medicamentos antiepilépticos en distintas indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados con fármacos antiepilépticos ha demostrado también un pequeño aumento del riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este riesgo. Se han observado casos de pensamientos y comportamientos suicidas en pacientes tratados con gabapentina tras la experiencia post-comercialización (ver sección 4.8.).

Se debe aconsejar a pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen signos de ideas o comportamientos suicidas. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de pensamientos y comportamientos suicidas, y debe considerarse el tratamiento adecuado. Se debe considerar la retirada del tratamiento con gabapentina en caso de pensamientos y comportamientos suicidas.

Pancreatitis aguda

Si un paciente tratado con gabapentina desarrolla pancreatitis aguda, debe considerarse la interrupción de gabapentina (ver sección 4.8).

Crisis convulsivas

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

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 con gabapentina.

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 no se considera eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas primarias, tales como 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.

El tratamiento con gabapentina se ha asociado a mareo y somnolencia, que podrían aumentar la incidencia de lesiones accidentales (caídas). También se han comunicado casos de confusión, pérdida de conciencia y deterioro mental tras la comercialización. Por lo tanto, debe aconsejarse a los pacientes que actúen con prudencia hasta estar familiarizados con los posibles efectos del medicamento.

Uso concomitante con opioides y otros depresores del SNC

Los pacientes que requieran un tratamiento concomitante con depresores del sistema nervioso central (SNC), incluidos los opioides deberán ser cuidadosamente observados para ver si presentan signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria. Los pacientes que tomen gabapentina y morfina de forma concomitante pueden sufrir un aumento de las concentraciones de gabapentina. Deberá reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o de opioide (ver sección 4.5).

Se recomienda precaución al prescribir gabapentina de forma concomitante con opioides debido al riesgo de depresión del SNC. En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, observacional y poblacional de usuarios de opioides, la prescripción conjunta de opioides y gabapentina se asoció con un mayor riesgo de muerte relacionada con opioides en comparación con el uso de opioides prescritos únicamente (razón de posibilidades ajustada [aOR], 1,49 [IC del 95%, 1,18 a 1,88, p <0,001]).

Depresión respiratoria

La gabapentina se ha asociado con depresión respiratoria grave. Los pacientes con función respiratoria comprometida, enfermedad respiratoria o neurológica, insuficiencia renal o uso concomitante de depresores del SNC y las personas de edad avanzada podrían correr un mayor riesgo de sufrir esta reacción adversa grave. En estos pacientes podría ser necesario ajustar la dosis.

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No se han realizado estudios sistemáticos con gabapentina en pacientes de 65 años 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 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.

Población pediátrica

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.

Uso incorrecto, posible abuso y dependencia

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 de 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 gabapentina, como el desarrollo de tolerancia, el aumento de la dosis y la búsqueda compulsiva del fármaco.

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 (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

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 esas tiras mediante métodos basados en un principio analítico diferente, como el método Biuret, métodos turbidimétricos o métodos de fijación de colorantes, o bien utilizar estos métodos alternativos desde un inicio.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hay notificaciones espontáneas y casos publicados de depresión respiratoria, sedación y muerte asociados al uso de gabapentina cuando se administra junto con depresores del SNC, incluidos los opioides. En

alguna de estas notificaciones, los autores consideraron que la combinación de gabapentina con opioides es un problema específico en pacientes frágiles, en ancianos, en pacientes con enfermedad respiratoria subyacente grave, polimedicados y en aquellos con trastornos por consumo de sustancias.

En un estudio con voluntarios sanos (N=12), cuando se administró una cápsula de liberación controlada de morfina de 60 mg 2 horas antes de administrar una cápsula de 600 mg de gabapentina, se observó un aumento de un 44 % en la media del AUC de gabapentina comparada con la de gabapentina administrada sin morfina. Por tanto, los pacientes que requieran un tratamiento concomitante con opioides deben ser cuidadosamente controlados para detectar signos de depresión del SNC, como somnolencia, sedación y depresión respiratoria, debiendo reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o de opioide.

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

La farmacocinética de gabapentina en estado estacionario 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 estacionario de ambos componentes.

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.

Se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, hecho del que no se espera que tenga relevancia clínica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

El riesgo de padecer defectos congénitos 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. La 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 es probable que se queden embarazadas o que están en edad 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, 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

Gabapentina atraviesa la barrera placentaria.

No hay datos o estos son limitados sobre la utilización de gabapentina en mujeres embarazadas.

Los ensayos en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Gabapentina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si el beneficio para la madre es claramente superior al 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 sí misma y a la presencia de medicamentos antiepilépticos concomitantes durante cada embarazo notificado.

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.

Lactancia

Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, debe prestarse atención cuando se administre gabapentina durante la lactancia. Gabapentina solo se utilizará durante la lactancia, si los beneficios superan claramente los riesgos.

Fertilidad

No hay efectos sobre la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de gabapentina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser reducida o moderada. Gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede causar somnolencia, mareo u otros síntomas relacionados. Aun siendo leves o moderadas, estas reacciones adversas 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 reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos llevados a cabo en epilepsia (en combinación o en monoterapia) y dolor neuropático se adjuntan en la lista siguiente ordenadas por sistema y frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). En los ensayos clínicos, cuando una reacción adversa se observó a frecuencias distintas, se le asignó la frecuencia más alta.

Las reacciones adicionales descritas a partir de la experiencia post-comercialización se incluyen como frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), en cursiva, en la tabla que más adelante se facilita.

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

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes	infección viral
Frecuentes	neumonía, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección, otitis media
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes	leucopenia
Frecuencia no conocida	<i>trombocitopenia</i>
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria)
Frecuencia no conocida	<i>síndrome de hipersensibilidad (reacción sistémica de presentación variable que puede incluir fiebre, erupción, hepatitis, linfadenopatía, eosinofilia, y a veces otros signos y síntomas), anafilaxia (ver sección 4.4)</i>

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	anorexia, aumento del apetito
Poco frecuentes	hiperglucemia (observada con mayor frecuencia en pacientes con diabetes)
Raras	hipoglucemia (observada con mayor frecuencia en pacientes con diabetes)
Frecuencia no conocida	<i>hiponatremia</i>
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal
Poco frecuentes	agitación
Frecuencia no conocida	<i>alucinaciones, pensamientos suicidas, dependencia del fármaco</i>
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	somnolencia, mareos, ataxia
Frecuentes	convulsiones, hipercinesia, disartria, amnesia, temblor, insomnio, cefalea, sensaciones como parestesia, hipoestesia, coordinación anormal, nistagmo, aumento, descenso o ausencia de reflejos
Poco frecuentes	hipocinesia, deterioro mental
Raras	pérdida de conciencia
Frecuencia no conocida	<i>otros trastornos del movimiento (por ejemplo, coreoatetosis, discinesia, distonía)</i>
Trastornos oculares	
Frecuentes	alteraciones visuales, tales como ambliopía, diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes	vértigo
Frecuencia no conocida	<i>acúfenos</i>
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes	palpitaciones
Trastornos vasculares	
Frecuentes	hipertensión, vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	disnea, bronquitis, faringitis, tos, rinitis
Raras	depresión respiratoria
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	vómitos, náuseas, anomalías dentales, gingivitis, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia
Poco frecuentes	disfagia
Frecuencia no conocida	<i>pancreatitis</i>
Trastornos hepatobiliares	
Frecuencia no conocida	<i>hepatitis, ictericia</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	edema facial, púrpura descrita más a menudo como contusiones resultantes de un traumatismo físico, erupción, prurito, acné

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Frecuencia no conocida	<i>síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes	artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos
Frecuencia no conocida	<i>rabdomiólisis, mioclono</i>
Trastornos renales y urinarios	
Frecuencia no conocida	<i>insuficiencia renal aguda, incontinencia</i>
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Frecuentes	impotencia
Frecuencia no conocida	<i>hipertrofia mamaria, ginecomastia, disfunción sexual (como cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia)</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente	fatiga, fiebre
Frecuentes	edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal
Poco frecuentes	edema generalizado
Frecuencia no conocida	<i>reacciones por síndrome de retirada*, dolor de pecho. Se han notificado muertes inesperadas, en las que no se ha establecido una relación causal con el tratamiento con gabapentina</i>
Exploraciones complementarias	
Frecuentes	disminución del recuento leucocitario, aumento de peso
Poco frecuentes	aumento en los valores de los análisis de función hepática SGOT (AST), SGPT (ALT) y bilirrubina
Frecuencia no conocida	<i>creatinfosfoquinasa en sangre elevada</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes	lesiones accidentales, fractura, abrasión
Poco frecuentes	caída

*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 (ver sección 4.4). La aparición de síntomas de abstinencia tras la interrupción del tratamiento con gabapentina puede indicar dependencia del fármaco (ver sección 4.8). 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 (ver sección 4.2).

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

Se han descrito miopatía y niveles elevados de creatina quinasa en pacientes sometidos a hemodiálisis debida a insuficiencia renal terminal.

Infecciones del tracto respiratorio, otitis media, convulsiones y bronquitis solo se han notificado en ensayos clínicos en niños. Además, en los ensayos clínicos en niños se han notificado frecuentemente comportamiento agresivo e hiperkinesia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad aguda que pudiera poner en peligro la vida. Los síntomas de sobredosis incluyen mareo, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, pérdida de consciencia, letargia y diarrea leve. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento de soporte. La reducida absorción de gabapentina a dosis más altas puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad por sobredosis.

Las sobredosis de gabapentina, especialmente en combinación con otros medicamentos depresores del SNC, puede derivar en coma.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, de acuerdo a la experiencia previa esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con insuficiencia renal grave puede estar indicada la hemodiálisis.

No se ha identificado una dosis oral letal de gabapentina en ratones y ratas que recibieron dosis de hasta 8.000 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: N02BF01.

Mecanismo de acción

La gabapentina accede fácilmente al cerebro y evita las convulsiones en varios modelos animales de epilepsia. La gabapentina no posee afinidad por los receptores GABAA ni GABAB, ni altera el metabolismo de GABA. No se une a los receptores de otros neurotransmisores del cerebro y no interactúa con los canales de sodio. La gabapentina se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ (alfa-2-delta) de los canales de calcio dependientes de voltaje y se ha propuesto que la unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ puede estar relacionada con los efectos anticonvulsivantes de la gabapentina en animales. Un amplio cribado no sugiere otras dianas del fármaco diferentes a $\alpha 2\delta$.

Los resultados de varios modelos preclínicos muestran que la actividad farmacológica de la gabapentina puede estar mediada por la unión a $\alpha 2\delta$ a través de una reducción en la liberación de neurotransmisores excitatorios en regiones del sistema nervioso central. Dicha actividad puede ser la base de la actividad anticonvulsivante de la gabapentina. La relevancia de estas acciones de la gabapentina sobre los efectos anticonvulsivantes en humanos aún no se ha establecido.

La gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos del dolor en animales. La unión específica de la gabapentina a la subunidad $\alpha 2\delta$ se piensa que da como resultado distintas acciones que pueden ser responsables de la actividad analgésica en modelos animales. Las actividades analgésicas de la gabapentina pueden darse en la médula espinal, así como en los centros superiores del cerebro, a través de interacciones con las vías inhibitorias descendentes del dolor. Se desconoce la relevancia de estas propiedades preclínicas en relación con la acción clínica en humanos.

Eficacia clínica y seguridad

Un estudio clínico de terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales llevado a cabo en sujetos pediátricos de edades comprendidas entre los 3 y los 12 años, demostró una diferencia numérica pero no estadísticamente significativa en la tasa de respondedores del 50% a favor del grupo de gabapentina en comparación con placebo. Análisis adicionales post-hoc de las tasas de respondedores por edad no revelaron un efecto estadísticamente significativo de la edad, ni como variable continua ni como dicotómica (grupos de edades de 3-5 y de 6-12 años).

Los datos procedentes de los análisis adicionales post-hoc se resumen en la siguiente tabla:

*

Respuesta (Mejoría \geq 50%) de la población MITT* por tratamiento y edad			
Categoría de edad	Placebo	Gabapentina	Valor de P
< 6 años	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 a 12 años	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

La

población por intención de tratar modificada se definió como todos los pacientes aleatorizados al grupo de medicación en estudio que además tenían diarios de crisis disponibles para la evaluación durante 28 días tanto durante la fase basal como durante las fases de doble ciego.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de gabapentina se observan a las 2-3 horas. La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina tiende a disminuir cuando se incrementa la dosis. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de 300 mg es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, incluyendo una dieta alta en grasas, no presentan un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de gabapentina.

La farmacocinética de gabapentina no se ve afectada por la administración repetida. Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 $\mu\text{g/ml}$ y 20 $\mu\text{g/ml}$ en los ensayos clínicos, estas concentraciones no son predictivas de la seguridad o eficacia. En la Tabla 3 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (% CV) en el estado estacionario tras la administración cada 8 horas						
Parámetro farmacocinético	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
$C_{\text{máx}}$ ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
$t_{\text{máx}}$ (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$AUC_{(0-8)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

$C_{\text{máx}}$ = Concentración plasmática máxima en el estado estacionario.

$t_{\text{máx}}$ = Tiempo en alcanzar la $C_{\text{máx}}$.

$T_{1/2}$ = Semivida de eliminación.

$AUC_{(0-8)}$ = Área bajo la curva de las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario frente al tiempo desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración.

Ae% = Porcentaje de dosis eliminada inalterada en orina desde tiempo 0 hasta 8 horas post-administración.

NA = No disponible.

Distribución

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

Biotransformación

No hay pruebas del metabolismo de gabapentina en humanos. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas de función mixta responsables del metabolismo de los fármacos.

Eliminación

Gabapentina se elimina inalterada únicamente por excreción renal. La semivida de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y es como promedio de 5 a 7 horas.

En pacientes de edad avanzada, y en aquellos con insuficiencia renal se reduce el aclaramiento plasmático de gabapentina. La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, el aclaramiento plasmático, y el aclaramiento renal son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

Gabapentina se elimina del plasma por hemodiálisis. Se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis (ver sección 4.2.).

La farmacocinética de gabapentina en niños se determinó en 50 sujetos sanos con edades comprendidas entre 1 mes y 12 años. En general, las concentraciones plasmáticas de gabapentina en niños de más de 5 años de edad son similares a las de los adultos cuando se les administra la dosis de acuerdo a la posología mg/kg.

En un estudio farmacocinético en 24 sujetos pediátricos sanos con edades comprendidas entre 1 y 48 meses, se ha observado una exposición (AUC) un 30% menor aproximadamente, menor $C_{m\acute{a}x}$ y un mayor aclaramiento por peso corporal en comparación con los datos disponibles en niños mayores de 5 años.

Linealidad/No-linealidad

La biodisponibilidad (fracción de dosis absorbida) de gabapentina disminuye cuando aumenta la dosis, lo que confiere no-linealidad a los parámetros farmacocinéticos, entre los que se incluye el parámetro de biodisponibilidad (F) tales como A_e %, CL/F , V_d/F . La farmacocinética de eliminación (parámetros farmacocinéticos que no incluyen F, como CL_r y $T_{1/2}$) está bien descrita mediante farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario son predecibles a partir de los datos a dosis única.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis

Durante 2 años se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600 y 2.000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1.000 y 2.000 mg/kg/día. 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 máximas del fármaco en las ratas tratadas con 2.000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones plasmáticas en humanos a los que se les administra 3.600 mg/día. Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron tumores de bajo grado, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes, y fueron similares a los observados en los controles concurrentes. Se desconoce la relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en las ratas macho en cuanto al riesgo carcinogénico en seres humanos.

Mutagénesis

Gabapentina no ha demostrado potencial genotóxico. No fue mutagénico *in vitro* en ensayos estándar utilizando células de mamíferos o bacterias. Gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas estructurales en células de mamífero tanto *in vitro* como *in vivo*, y no indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsteres.

Alteraciones en la fertilidad

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas a dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria administrada en humanos considerando mg/m² de superficie corporal).

Teratogénesis

Gabapentina no aumentó la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles, en las crías de ratones, ratas o conejos a dosis de hasta 50, 30 y 25 veces respectivamente la dosis diaria en humanos de 3.600 mg. (cuatro, cinco u ocho veces, respectivamente, la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m²).

Gabapentina indujo retraso en la osificación del cráneo, vértebras, extremidades superiores e inferiores en roedores, indicativos de un retraso en el crecimiento fetal. Estos efectos aparecieron cuando se administraron dosis de 1.000 o 3.000 mg/kg/día a ratones gestantes durante la organogénesis, y dosis de 2.000 mg/kg a ratas antes y durante el apareamiento y a lo largo de la gestación. Estas dosis son aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg sobre la pauta de mg/m².

No se observó ningún efecto en ratones gestantes a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria en humanos sobre la pauta de mg/m²).

Se observó un aumento en la incidencia de hidroureter y/o hidronefrosis en ratas a dosis de 2.000 mg/kg/día en un estudio de fertilidad y reproducción general, a 1.500 mg/kg/día en un estudio de teratología, y a 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio perinatal y postnatal. No se conoce la importancia de estos hallazgos, aunque han sido asociados con un retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg sobre la pauta de mg/m².

En un estudio de teratología en conejos hubo un aumento de la incidencia de pérdida fetal post-implantación, cuando se les administraron dosis de 60, 300, y 1.500 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente de 0,3 a 8 veces la dosis diaria en humanos de 3.600 mg sobre la pauta de mg/m². Los márgenes de seguridad no son suficientes para descartar el riesgo de estos efectos en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Almidón de maíz
Talco

Cubierta de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión:

Goma laca
Propilenglicol
Solución de amonio concentrada
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido potásico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de PVC/PVDC-Al o de OPA/Al/PVC-Al.

Gabapentina Combix 100 mg cápsulas duras EFG se presentan en envases de 90 cápsulas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Combix, S.L.U.
C/ Badajoz 2, Edificio 2
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Noviembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)