# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina Combix 400 mg cápsulas duras EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 400 mg de gabapentina .

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura de 400 mg contiene 63,96 mg de lactosa (en forma de monohidrato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Gabapentina Combix 400 mg son cápsulas duras de gelatina de color naranja claro, con unas dimensiones aproximadas de 21,8 mm de largo y 7,5 mm de ancho.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

Tratamiento del dolor neuropático periférico
Gabapentina Combix está indicado en el tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo, en la neuropatía diabética dolorosa y en 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. 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 con gabapentina

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



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

**Epilepsia**

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

*Adultos y adolescentes*

En los ensayos clínicos, el rango 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 estudios 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 las 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 por encima de 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 al día. 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.

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad del tratamiento del dolor neuropático periférico, como por ejemplo, en la neuropatía diabética y en 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)



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

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 en aquellos pacientes sometidos a hemodiálisis. Las cápsulas de 100 mg de gabapentina se pueden utilizar para seguir las recomendaciones de dosis indicadas en pacientes con insuficiencia renal.

| Tabla 2 | |
|---|---|
| DOSIS DE GABAPENTINA EN ADULTOS SEGÚN LA FUNCIÓN RENAL | |
| Aclaramiento de Creatinina (ml/min) | Dosis Diaria Total[a] (mg/día) |
| ≥80 | 900-3600 |
| 50-79 | 600-1800 |
| 30-49 | 300-900 |
| 15-29 | 150[b]-600 |
| <15[c] | 150[b]-300 |

[a] La dosis diaria total debe administrarse 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 la 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 en 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



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

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 interrumpan 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 metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, aleatorizados, con fármacos antiepilépticos, ha mostrado 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 los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a su médico si aparecen pensamientos y 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.

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, pudiendo 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 daño mental progresivo 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 un tratamiento concomitante de gabapentina y morfina pueden sufrir un aumento de las concentraciones de



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

gabapentina. Deberá reducirse adecuadamente la dosis de gabapentina o el tratamiento concomitante con depresores del SNC, incluidos los opioides. (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 a 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 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.

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, 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 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.

Advertencia sobre excipientes



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

*Lactosa*
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

*Sodio*
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; 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), 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 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 u 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**

<u>Embarazo</u>

<u>Riesgo asociado a la epilepsia y a los medicamentos antiepilépticos (MAEs) en general</u>
Las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas y las que están embarazadas, deben recibir asesoramiento especializado sobre el riesgo potencial para el feto causado, tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. La necesidad del tratamiento antiepiléptico debe revisarse cuando una mujer planea quedarse embarazada. Las mujeres con tratamiento para la epilepsia no deben 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 feto. Se debe dar preferencia a la monoterapia siempre que sea posible porque la terapia con múltiples MAEs podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los antiepilépticos utilizados.



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

Riesgo asociado a gabapentina
Gabapentina atraviesa la placenta humana.

Los datos de un estudio observacional nórdico de más de 1700 embarazos expuestos a gabapentina en el primer trimestre, no mostraron un mayor riesgo de malformaciones congénitas importantes entre los niños expuestos a gabapentina en comparación con los niños no expuestos y en comparación con los niños expuestos a pregabalina, lamotrigina y pregabalina o lamotrigina. Asimismo, no se observó un aumento del riesgo de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a la gabapentina durante el embarazo.

Hubo limitadas evidencias de un mayor riesgo de bajo peso al nacer y parto prematuro, pero no de muerte fetal, pequeño para la edad gestacional, puntuación de Apgar baja a los 5 minutos y microcefalia en recién nacidos de mujeres expuestas a gabapentina.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).
Se puede usar gabapentina durante el primer trimestre de embarazo si fuese necesario clínicamente.

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 a madres lactantes. Gabapentina solo se utilizará en madres lactantes, 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. Aún 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 estudios clínicos llevados a cabo en epilepsia (en combinación o en monoterapia) y dolor neuropático se presentan en la lista siguiente ordenadas por sistema y frecuencia [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). En los estudios clínicos, cuando una reacción adversa se observó a frecuencias distintas, se le asignó la frecuencia más alta.

Reacciones adicionales notificadas en la experiencia post-comercialización se incluyen en la lista inferior en cursiva con frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

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

| **Clasificación por órganos y sistemas Reacciones adversas** |
|---|



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

| | |
|---|---|
| **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: | *trombocitopenia* |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | |
| Poco frecuentes: | reacciones alérgicas (por ejemplo, urticaria) |
| Frecuencia no conocida: | *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)* |
| **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: | *hiponatremia* |
| **Trastornos psiquiátricos** | |
| Frecuentes: | hostilidad, confusión e inestabilidad emocional, depresión, ansiedad, nerviosismo, pensamiento anormal |
| Poco frecuentes: | agitación |
| Frecuencia no conocida: | *alucinaciones, pensamientos suicidas, dependencia del fármaco* |
| **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 | hipocinesis, daño mental progresivo |
| Raras: | pérdida de conciencia |
| Frecuencia no conocida: | *otros 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 |
| Frecuencia no conocida: | *acúfenos* |
| **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, |



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

| | |
|---|---|
| | dispepsia, estreñimiento, sequedad de boca o de garganta, flatulencia |
| Poco frecuentes: | disfagia |
| Frecuencia no conocida: | *pancreatitis* |
| **Trastornos hepatobiliares** | |
| Frecuencia no conocida: | *hepatitis, ictericia* |
| **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 |
| Frecuencia no conocida: | *síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, angioedema, eritema multiforme, alopecia, erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (ver sección 4.4)* |
| **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** | |
| Frecuentes: | artralgia, mialgia, dolor de espalda, espasmos |
| Frecuencia no conocida: | *rabdomiolisis, mioclono* |
| **Trastornos renales y urinarios** | |
| Frecuencia no conocida: | *insuficiencia renal aguda, incontinencia* |
| **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** | |
| Frecuentes: | impotencia |
| Frecuencia no conocida: | *hipertrofia mamaria, ginecomastia, disfunción sexual (como cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia)* |
| **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** | |
| Muy frecuentes: | fatiga, fiebre |
| Frecuentes: | edema periférico, marcha anormal, astenia, dolor, malestar, síndrome gripal |
| Poco frecuentes: | edema generalizado |
| Frecuencia no conocida: | *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* |
| **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: | *creatinfosfoquinasa en sangre elevada* |
| **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).



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

En pacientes en hemodiálisis por insuficiencia renal en fase terminal, se ha notificado miopatía con elevados niveles de creatinina quinasa.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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 conciencia, 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.

La 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 analgésicos y antiepilépticos, código ATC: N02BF01

Mecanismo de acción
La gabapentina accede fácilmente al cerebro y evita las convulsiones en varios modelos animales de la epilepsia. La gabapentina no posee afinidad por ninguno de los receptores GABAA o 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 α2δ (alfa-2-delta) de los canales de calcio dependientes de voltaje y se supone que la unión a la subunidad α2δ puede estar relacionada con los efectos anticonvulsivantes de la gabapentina en animales. Un amplio cribado no sugiere otras dianas del fármaco diferentes a α2δ.

La evidencia de varios modelos preclínicos informa que la actividad farmacológica de la gabapentina puede estar mediada por la unión a α2δ 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 anticonvulsiva de la gabapentina. La relevancia de estas acciones de la gabapentina sobre los efectos anticonvulsivantes en humanos aún no se ha establecido.



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

La gabapentina también muestra eficacia en varios modelos preclínicos del dolor en animales. La unión específica de la gabapentina a la subunidad α2δ 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 el 50% del índice de respondedores 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 de la edad estadísticamente significativo, ya fuese como variable continua o 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 ≥ 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 modificada por intención de tratar 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 observaron 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 un régimen alto de 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 µg/ml y 20 µg/ml en los estudios 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 |
| $C_{max}$ (µg/ml) | 4.02 | (24) | 5.74 | (38) | 8.71 | (29) |
| $t_{max}$ (hr) | 2.7 | (18) | 2.1 | (54) | 1.6 | (76) |
| T1/2 (hr) | 5.2 | (12) | 10.8 | (89) | 10.6 | (41) |



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

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| AUC (0-8) µg•hr/ml) | 24.8 | (24) | 34.5 | (34) | 51.4 | (27) |
| Ae% (%) | NA | NA | 47.2 | (25) | 34.4 | (37) |

$C_{max}$ = Concentración plasmática máxima en el estado estacionario
$t_{max}$ = Tiempo en alcanzar la $C_{max}$
T1/2 = 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 en el estado estacionario. Gabapentina está presente en la leche materna de las madres lactantes.

Metabolismo o Biotransformación
No hay evidencia de metabolismo de gabapentina en el hombre. 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 la 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 sanos pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 48 meses, se ha observado una exposición (AUC) un 30% menor aproximadamente, menor Cmax 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 de los parámetros farmacocinéticos entre los que se incluye el parámetro de biodisponibilidad (F) tales como Ae%, CL/F, Vd/F. La farmacocinética de eliminación (parámetros farmacocinéticos que no incluyen F como CLr y T1/2) está bien descrita mediante farmacocinética lineal. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina 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. Únicamente en las ratas macho tratadas con la dosis más alta se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas. 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, cuando 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



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

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 humanos.

Mutagénesis
Gabapentina no demostró potencial genotóxico. No fue mutagénica *in vitro* en ensayos estándar utilizando células de mamíferos o bacterias. Gabapentina no indujo aberraciones cromosómicas en células de mamífero ni *in vitro* ni *in vivo* y tampoco indujo la formación de micronúcleos en la médula ósea de hámsters.

Alteraciones en la fertilidad
No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas a dosis de hasta 2.000 mg/kg (aproximadamente 5 veces la dosis máxima diaria administrada en humanos en base al área de superficie corporal en $mg/m^2$).

Teratogénesis
Gabapetina no aumentó la incidencia de malformaciones, en comparación con el control, 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 en base al área de superficie corporal en $mg/m^2$).
Gabapentina indujo en roedores retraso en la osificación del cráneo, vértebras y extremidades tanto superiores como inferiores, lo que es indicativo de un retraso en el crecimiento fetal. Estos efectos aparecen cuando se administran dosis orales de 1.000 ó 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 de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg sobre la pauta de $mg/m^2$.
No se observó ningún efecto en ratones gestantes a dosis de 500 mg/kg/día (aproximadamente 1/2 de la dosis diaria en humanos en base al área de superficie corporal en $mg/m^2$).
Se observó un aumento en la incidencia de hidrouréter y/o hidronefrosis en ratas a dosis de 2.000 mg/kg/día en un estudio en fertilidad y reproducción general, a 1.500 mg/kg/día en un estudio de teratogénesis, y a 500, 1.000 y 2.000 mg/kg/día en un estudio peri y postnatal. No se conoce la importancia de estos hallazgos, aunque han sido asociados con el retraso en el desarrollo. Estas dosis son también aproximadamente de 1 a 5 veces la dosis en humanos de 3.600 mg en base al área de superficie corporal en $mg/m^2$.
En un estudio de teratogénesis en conejos hubo un aumento de la incidencia de pérdidas fetales post-implantación, cuando se administró a conejas preñadas 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 $mg/m^2$. 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:
Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Talco

Cubierta de la cápsula:
Gelatina
Laurilsulfato de sodio
Dioxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)



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

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Periodo de validez**

24 meses.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25ºC.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blísteres de PVC-Alu en envases de 30 y 90 cápsulas.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**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**

90.246

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

Marzo 2025

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo 2025

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



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