

## RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabitril 5 mg, comprimidos recubiertos con película  
Gabitril 10 mg, comprimidos recubiertos con película  
Gabitril 15 mg, comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de Gabitril 5 mg contiene:  
Tiagabina 5 mg (como hidrocloruro monohidrato)

Cada comprimido de Gabitril 10 mg contiene:  
Tiagabina 10 mg (como hidrocloruro monohidrato)

Cada comprimido de Gabitril 15 mg contiene:  
Tiagabina 15 mg (como hidrocloruro monohidrato)

Excipientes:

Cada comprimido de Gabitril 5 mg comprimidos recubiertos con película contiene 58 mg de lactosa.

Cada comprimido de Gabitril 10 mg comprimidos recubiertos con película contiene 117 mg de lactosa.

Cada comprimido de Gabitril 15 mg comprimidos recubiertos con película contiene 174 mg de lactosa.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gabitril 5 mg: Comprimido blanco redondo biconvexo, recubierto con película y “251” grabado en uno de los lados.

Gabitril 10 mg: Comprimido blanco oval biconvexo, recubierto con película y “252” grabado en uno de los lados.

Gabitril 15 mg: Comprimido blanco oval biconvexo, recubierto con película y “253” grabado en uno de los lados.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento añadido de las crisis parciales, con o sin generalización secundaria que no se controlan satisfactoriamente con otros medicamentos antiepilépticos.

El medicamento sólo debe utilizarse en adultos y en adolescentes mayores de 12 años.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Gabitril se administra oralmente y debe tomarse con las comidas.

Puede resultar necesario individualizar la pauta de dosificación en función de las características particulares del paciente, como por ejemplo, edad, función hepática, y medicación concomitante. (Ver *sección 4.5*).

La dosis inicial diaria deberá administrarse como una sola dosis o dividirse en dos dosis. La dosis diaria de mantenimiento se deberá dividir en dos o tres dosis diarias.

El empleo de tiagabina no está recomendado en niños menores de 12 años, debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (Ver *sección 4.4*).

#### Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

##### En asociación con fármacos con inductores enzimáticos:

La dosis inicial diaria es de 5-10 mg de tiagabina, seguida de incrementos semanales de 5-10 mg/día. La dosis habitual de mantenimiento en pacientes que toman medicamentos con inducción enzimática es de 30-50 mg/día. Dosis de hasta 70 mg/día son bien toleradas.

##### En asociación con fármacos que no producen inducción enzimática:

La dosis inicial diaria es de 5-10 mg de tiagabina, seguida de incrementos semanales de 5-10 mg/día.

La dosis habitual de mantenimiento en pacientes que toman medicamentos que no producen inducción enzimática es de 15-30 mg/día.

Ancianos: Las propiedades farmacocinéticas de la tiagabina no sufren variaciones significativas en ancianos. No obstante, la información sobre el empleo de Gabitril en ancianos es escasa. Por ello, se recomienda utilizar la tiagabina con precaución en este grupo de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: La insuficiencia renal no afecta la farmacocinética de la tiagabina, por lo que no será necesario ajustar la dosificación en este tipo de pacientes.

Pacientes con la función hepática alterada: La tiagabina se metaboliza en el hígado y, debido a que la tiagabina sufre modificaciones en pacientes con una alteración de la función hepática entre leve y moderada (Ver *sección 5.2*), la dosis de Gabitril deberá ajustarse reduciendo las dosis individuales y/o alargando los intervalos entre dosis.

### **4.3 Contraindicaciones**

Gabitril no se debe utilizar en caso de:

- Hipersensibilidad a tiagabina o a alguno de los excipientes.
- Alteración grave de la función hepática.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

En ausencia de datos clínicos, generalmente no se recomienda Gabitril en epilepsia generalizada, particularmente las formas idiopáticas con ausencias, Síndrome Lennox Gastaut, o formas similares. Asimismo, a la vista del modo de acción GABAérgico de tiagabina y de los datos de los estudios en animales, no se puede excluir un riesgo de empeoramiento de crisis de ausencia en pacientes con epilepsia generalizada tratados con Gabitril.

No se recomienda el uso de tiagabina en niños menores de 12 años debido a la ausencia de datos sobre eficacia y seguridad (Ver *sección 4.2*).

Los informes posteriores a la comercialización han demostrado que el empleo de Gabitril ha sido relacionado con crisis convulsivas iniciales y estados epilépticos en pacientes no epilépticos. Aunque se han notificado crisis convulsivas en pacientes a los que se administraban

dosis diarias normales de tiagabina, la mayoría de los casos se han informado en el contexto de una sobredosis (Ver *sección 4.9*) o de una velocidad de ajuste de dosis demasiado elevada. Otros factores de confusión que pueden haber contribuido a la aparición de las crisis convulsivas en pacientes no epilépticos incluyen los procesos clínicos subyacentes o medicamentos concomitantes que puedan haber reducido el umbral de las crisis convulsivas.

No se ha establecido la seguridad y la efectividad del Gabitril para indicaciones distintas a la del tratamiento añadido de crisis convulsivas parciales, con o sin generalización secundaria, en adultos y adolescentes mayores de 12 años que no puedan controlarse satisfactoriamente mediante el empleo de otro tipo de medicamentos antiepilépticos.

Como con todos los demás medicamentos antiepilépticos, una interrupción súbita del tratamiento puede ocasionar recurrencia de crisis. Por lo tanto, se recomienda reducir la dosis gradualmente durante un periodo de 2-3 semanas.

En pacientes con historia de graves problemas de comportamiento, incluyendo ansiedad generalizada y depresión, existe el riesgo de recurrencia de estos síntomas durante el tratamiento con Gabitril, al igual que puede ocurrir con algunos otros medicamentos antiepilépticos. Por consiguiente, el tratamiento debe comenzarse con una dosis inicial baja y con cuidadosa observación clínica.

En pacientes tratados con agentes antiepilépticos en diversas indicaciones, se han notificado casos de ideación y conducta suicida. El meta-análisis de ensayos aleatorizados, controlados con placebo, realizados con fármacos antiepilépticos también ha puesto de manifiesto un ligero aumento del riesgo de ideación y conducta suicida. No se conoce el mecanismo de dicho riesgo y los datos disponibles no permiten excluir la posibilidad de un aumento del riesgo con tiagabina. En consecuencia, se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos de ideación y conducta suicida y considerar el tratamiento adecuado. Debe advertirse a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten con su médico en caso de que aparecieran signos de ideación o conducta suicida.

Como ocurre con otros fármacos antiepilépticos, algunos pacientes en tratamiento con tiagabina pueden presentar un aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas o el inicio de nuevos tipos de crisis convulsivas. Estos efectos pueden ser consecuencia de una sobredosis, una disminución de las concentraciones plasmáticas del tratamiento antiepiléptico concomitante, una progresión de la enfermedad, o un efecto paradójico.

Se ha notificado equimosis espontánea. Por tanto, si se observan equimosis, se debe realizar un análisis de sangre completo, incluyendo recuento de plaquetas.

Se han descrito ocasionalmente casos de defectos del campo visual con tiagabina. Si aparecen síntomas de alteración visual, el paciente debe dirigirse a un oftalmólogo para someterse a una evaluación, en la que se incluya una perimetría.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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

##### Empleo concomitante con medicamentos que afectan el metabolismo CYP3A4/5:

Los agentes antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas (inductores de CYP450), tales como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona, aumentan el metabolismo de tiagabina.

La rifampicina (inductor de CYP450) también aumenta el metabolismo de tiagabina.

En caso de combinación con uno o varios de estos productos (agentes antiepilépticos, rifampicina), la dosis de tiagabina puede ajustarse: incremento de la dosis diaria y/o administración más frecuente, según la respuesta clínica.

#### Empleo concomitante con fármacos no inductores:

Después de una dosis concreta de tiagabina, la concentración plasmática estimada en pacientes no inducidos es más del doble que en aquellos pacientes que están siendo tratados con agentes inductores de la enzima. Para lograr una exposición sistémica similar de tiagabina, los pacientes no inducidos precisan dosis inferiores y menos frecuentes que los pacientes inducidos. Estos pacientes pueden precisar también una titulación de tiagabina más lenta que los pacientes inducidos.

Gabitril no tiene ningún efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones plasmáticas de fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, valproato, warfarina, digoxina, teofilina y hormonas de anticonceptivos orales.

La cimetidina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre los niveles plasmáticos de tiagabina.

### **4.6 Embarazo y lactancia**

Los experimentos realizados en animales no han mostrado un efecto teratogénico de tiagabina. Sin embargo, los estudios en animales han revelado toxicidad peri- y post-natal de tiagabina administrada a dosis muy elevadas.

La experiencia clínica del uso de Gabitril en mujeres embarazadas es limitada. No hay información disponible sobre el uso de Gabitril durante la lactancia.

En consecuencia, como medida de precaución, es preferible no utilizar Gabitril durante el embarazo y la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Gabitril puede ocasionar mareos u otros síntomas relacionados con el SNC, especialmente durante el tratamiento inicial. En consecuencia, los pacientes deben tener precaución al conducir vehículos o manejar máquinas.

### **4.8 Reacciones adversas**

Los efectos adversos son generalmente de leves a moderados. La mayoría de los efectos ocurren durante la fase de ajuste de dosis, y a menudo son de naturaleza transitoria.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

#### **Trastornos psiquiátricos**

*Muy frecuentes:* Carácter depresivo, nerviosismo, dificultad en la concentración.

*Frecuentes:* Labilidad emocional

*Raros:* Confusión, reacciones paranoides (alucinaciones, agitación, delirio)

#### **Trastornos del Sistema Nervioso**

*Muy frecuentes:* Vértigos, temblor, somnolencia.

*Raros:* Status epiléptico no convulsivo.  
*Frecuencia no conocida:* Encefalopatía

#### **Trastornos oculares**

*Raros:* Defectos del campo visual (Ver sección 4.4).

#### **Trastornos del sistema gastrointestinal**

*Frecuentes:* Diarrea

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

*Frecuentes:* Equimosis.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

*Muy frecuentes:* Cansancio.

#### **Exploraciones complementarias**

*Raras:* Enlentecimiento del EEG asociado con una fase rápida de valoración o con un incremento de la dosis de tiagabina

#### Post-comercialización:

Los informes posteriores a la comercialización han demostrado que el empleo de Gabitril ha sido relacionado con crisis convulsivas iniciales y estados epilépticos en pacientes no epilépticos tratados con tiagabina en indicaciones no autorizadas (Ver sección 4.4).

### **4.9 Sobredosis**

Los síntomas que habitualmente acompañan una sobredosis de Gabitril, solo o en combinación con otros fármacos, incluyen crisis convulsivas y estados epilépticos en pacientes con y sin trastornos convulsivos subyacentes, comportamiento callado y retraído del paciente, coma, ataxia o descoordinación, somnolencia, mareo, confusión, alteración del habla, agitación, mioclonos, estupor de punta-onda, temblores, vómitos y hostilidad. Se ha observado depresión respiratoria durante las crisis convulsivas.

En lo que se refiere a la experiencia de post-comercialización no se han comunicado casos de sobredosis mortales por administrar sólo Gabitril (dosis de hasta 720 mg), aunque determinados pacientes han precisado intubación y respiración asistida como parte del manejo de su estado epiléptico

En caso de sobredosificación, se recomienda un tratamiento sintomático estándar. En caso de sobredosis grave deberá recomendarse la hospitalización.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antiepiléptico / derivado de ácido graso  
Código ATC: N03A G06

Tiagabina es un inhibidor potente y selectivo de la captación de GABA tanto neuronal como glial.

El tratamiento con Gabitril conlleva un aumento de los niveles cerebrales de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del cerebro.

Tiagabina no tiene una afinidad significativa para otras zonas de unión a receptores y/o zonas de captación de neurotransmisores.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Tiagabina se absorbe rápidamente y prácticamente de manera completa en el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad absoluta del 89%. La administración de Gabitril junto con las comidas da como resultado un pico de concentración plasmática más bajo y un retraso del pico, pero sin cambiar la cantidad total absorbida.

### Distribución

El volumen de distribución es de aproximadamente 1 l/kg. La unión de tiagabina a proteínas plasmáticas es de un 96%, aproximadamente.

### Biotransformación / Eliminación

Tiagabina se metaboliza ampliamente en humanos, principalmente por medio del sistema hepático CYP3A.

No hay evidencia de que tiagabina induzca o inhiba el citocromo P450. Por el contrario, otros antiepilépticos, tales como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona, aumentan el aclaramiento hepático de tiagabina, cuando se administran concomitantemente. La vida media plasmática de tiagabina, que es normalmente de 7-9 horas, se reduce a 2-3 horas en combinación con estas sustancias.

Menos del 1% se excreta sin cambios por orina, y el 14% como dos isómeros 5-oxo-tiolo. El resto se excreta por heces como metabolitos. No se han identificado metabolitos activos.

### Insuficiencia hepática:

Un estudio en pacientes con una alteración de leve a moderada de la función hepática, ha mostrado un aumento del 50% en el pico de la concentración plasmática de tiagabina, y un aumento del 70% del área bajo la curva. La vida media de tiagabina se prolonga en relación al grado de alteración de la función hepática. Sin embargo, no se incluyó en el estudio ningún paciente con alteración grave de la función hepática (Ver *sección 4.3*).

En pacientes con alteración de leve a moderada de la función hepática, la dosis de tiagabina debe modificarse (Ver *sección 4.2*).

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de carcinogénesis a largo plazo en ratas reveló un ligero aumento de la incidencia de adenomas hepatocelulares en hembras, con una dosis elevada (200 mg/kg). La tiagabina no es genotóxica. Se desconoce la importancia clínica de estas anomalías.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### *Núcleo del comprimido:*

Celulosa, microcristalina (E460)

Ácido ascórbico (E300)

Lactosa anhidra

Almidón, pregelatinizado (maíz)

Crospovidona

Sílice, coloidal anhidra (E 551)

Aceite vegetal hidrogenado (Tipo 1)

Ácido esteárico

Estereato magnésico

***Cubierta pelicular:***

Hipromelosa

Hidroxipropilcelulosa (E 463)

Dióxido de titanio (E 171)

**6.2 Incompatibilidades**

No aplicable

**6.3 Periodo de validez**

3 años para Gabitril 5, 10, 15 mg.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No refrigerar o congelar.

Conservar en su envase original.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frascos de polietileno blanco con cierre de rosca de polipropileno blanco, a prueba de niños. Cada frasco contiene un cartucho de polietileno de alta densidad con desecante de arcilla activada.

Envases con 20, 30, 50, 100 y 200 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

TEVA PHARMA B.V.

Swensweg, 5

2031 GA- Haarlem

Países Bajos

**8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gabitril 5 mg: N° Reg. 61.606

Gabitril 10 mg: N° Reg. 61.607

Gabitril 15 mg: N° Reg. 61.608

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

Fecha de la primera autorización:

Gabitril 5 mg, Gabitril 10 mg y Gabitril 15 mg: Diciembre 1997

Fecha de la última renovación: 14 Junio 2006.

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

Enero de 2009