

FICHA TÉCNICA

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 recubierto con película de Gabitril 5 mg contiene 5 mg de tiagabina (como hidrocloreuro monohidrato)

Cada comprimido recubierto con película de Gabitril 10 mg contiene 10 mg de tiagabina (como hidrocloreuro monohidrato)

Cada comprimido recubierto con película de Gabitril 15 mg contiene 15 mg de tiagabina (como hidrocloreuro monohidrato)

Excipientes con efecto conocido:

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

Comprimido recubierto con película.

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

Posología

Una valoración demasiado rápida y/o el aumento elevado de la dosis de tiagabina puede no ser bien tolerado y debe evitarse (ver sección 4.4)

Población pediátrica con menos de 12 años

El uso 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

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

En asociación con medicamentos inductores enzimáticos:

La dosis inicial es de 5-10 mg/día de tiagabina, seguida de una titulación de la dosis con incrementos semanales de 5-10 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

La dosis habitual de mantenimiento en pacientes que toman medicamentos con inductores enzimáticos es de 30-50 mg/día. Dosis de hasta 70 mg/día son bien toleradas.

En asociación con medicamentos que no producen inducción enzimática:

La dosis inicial es de 5-10 mg/día de tiagabina, seguida de una titulación de la dosis con incrementos semanales de 5-10 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Pacientes de edad avanzada: Las propiedades farmacocinéticas de la tiagabina no sufren variaciones significativas en los pacientes de edad avanzada. No obstante, la información sobre el empleo de Gabitril en pacientes de edad avanzada 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 dosis en este tipo de pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática: La tiagabina semetaboliza 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 debe ajustarse reduciendo las dosis individuales y/o alargando los intervalos entre dosis.

Forma de administración

Gabitril se administra por vía oral y debe tomarse con las comidas.

4.3. Contraindicaciones

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

Combinación con Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (ver sección 4.5).

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 notificado 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.

Una valoración demasiado rápida y/o el aumento elevado de la dosis de tiagabina puede no ser bien tolerado y debe evitarse (ver sección 4.2)

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 medicamentos 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 medicamentos 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.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de tiagabina 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.

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 combinación de tiagabina con la Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede conllevar a una menor exposición y a la pérdida de eficacia de tiagabina, debido a la potente inducción del CYP3A4 por la Hierba de San Juan (aumentando el metabolismo de tiagabina). Por lo tanto, la combinación de tiagabina con la Hierba de San Juan está contraindicada (ver también sección 4.3).

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 medicamentos 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. Fertilidad, embarazo y lactancia

Los experimentos realizados en animales no han demostrado 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.

Embarazo

La experiencia clínica del uso de Gabitril en mujeres embarazadas es limitada.

Lactancia

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.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Gabitril actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir: somnolencia, mareos, alteraciones visuales y disminución de la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad hacen que sea recomendable tener precaución a la hora de conducir vehículos o manejar maquinaria peligrosa, especialmente mientras no se haya establecido la sensibilidad particular de cada paciente al medicamento.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas son generalmente de leves a moderados. La mayoría de las reacciones ocurren durante la fase de ajuste de dosis, y a menudo son de naturaleza transitoria (ver sección 4.2).

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 desconocida (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 desconocida: Encefalopatía, amnesia.

Trastornos oculares

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

Trastornos del sistema gastrointestinal

Muy frecuentes: náuseas

Frecuentes: Diarrea, dolor abdominal

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

Datos 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).

Durante la experiencia post comercialización se ha notificado visión borrosa, vómitos, ataxia, modo de andar anormal, alteraciones en el habla, hostilidad, insomnio, dermatitis bullosa, erupión vesiculobullosa, tirones musculares y amnesia. En los informes de casos, la amnesia se produjo en los días siguientes al inicio o al aumento de la dosis de tiagabina y fue reversible tras la interrupción de la tiagabina o la disminución de la dosis.

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

Los síntomas que habitualmente acompañan una sobredosis de Gabitril, solo o en combinación con otros medicamentos, incluyen crisis convulsivas y estados epilépticos en pacientes con y sin trastornos convulsivos subyacentes, comportamiento callado y retraído del paciente, amnesia, coma, pérdida de conocimiento, estupor de punta-onda, encefalopatía, estado confusional, somnolencia, discinesia, mioclonos, temblores, ataxia o descoordinación, mareo, alteración del habla, hostilidad, agitación, vómitos. Se ha notificado 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 sobredosis, se recomienda un tratamiento sintomático estándar. En caso de sobredosis grave debe recomendarse la hospitalización.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiepilépticos, derivados de ácidos grasos

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 insuficiencia hepática de leve a moderada, ha demostrado 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 insuficiencia hepática de leve a moderada, 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 anormalidades.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa, microcristalina (E460)
Ácido ascórbico (E300)
Lactosa
Almidón, pregelatinizado (maíz)
Crospovidona
Sílice, coloidal anhidra (E 551)
Aceite vegetal hidrogenado (Tipo 1)
Ácido esteárico
Estearato magnésico

Recubrimiento:

Hipromelosa
Hidroxipropilcelulosa (E 463)
Dióxido de titanio (E 171)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. 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 con un agente desecante integrado.

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

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Holanda

8. NÚMERO(S) 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

Agosto 2016