FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Gabapentina ZENTIVA 100 mg cápsulas duras EFG
Gabapentina ZENTIVA 300 mg cápsulas duras EFG
Gabapentina ZENTIVA 400 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Gabapentina ZENTIVA 100 mg: cada cápsula contiene 100 mg de gabapentina
Gabapentina ZENTIVA 300 mg: cada cápsula contiene 300 mg de gabapentina
Gabapentina ZENTIVA 400 mg: cada cápsula contiene 400 mg de gabapentina.

Excipientes:
Cada cápsula de 100 mg contiene 16,833 mg de lactosa.
Cada cápsula de 300 mg contiene 50,500 mg de lactosa.
Cada cápsula de 400 mg contiene 67,333 mg de lactosa.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura
Cápsulas 100 mg: Cápsula de gelatina dura de color blanco.
Cápsulas 300 mg: Cápsulas de gelatina dura de color amarillo
Cápsulas 400 mg: Cápsulas de gelatina dura de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Epilepsia

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

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

Dolor Neuropático

Gabapentina ZENTIVA está indicada en el tratamiento del dolor neuropático

4.2. Posología y forma de administración

Gabapentina ZENTIVA se administra vía oral. Los alimentos no modifican su absorción.

No es necesario monitorizar las concentraciones plasmáticas de gabapentina para optimizar la terapia.

Al interrumpirse el tratamiento con gabapentina y/o añadir al tratamiento una medicación antiepiléptica alternativa, esto debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana.

Epilepsia

Adultos y niños mayores de 12 años:
En los ensayos clínicos, el rango de dosis eficaz fue de 900 a 3600 mg tres veces al día. La dosis inicial es de 900 mg al día, que puede alcanzarse administrando 300 mg tres veces al día en el Día 1 o utilizando una de las siguientes aproximaciones:

Titulación inicial

DOSIS	DIA 1	DIA 2	DÍA 3
900 mg	300 mg una vez al día	300 mg dos veces al día	300 mg tres veces al día
1200 mg	400 mg una vez al día	400 mg dos veces al día	400 mg tres veces al día

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

Dosis de mantenimiento

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

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

Niños de 3-12 años:
La dosis eficaz de gabapentina es 30 mg/kg/día repartida en varias dosis (3 veces al día). Puede realizarse una titulación durante 3 días hasta la dosis eficaz, administrando 10 mg/kg/día el Dia 1, 20 mg/kg/día el Dia 2 y 30 mg/kg/día el Día 3. Dosis de hasta 40-50 mg/kg/día fueron bien toleradas en un estudio a largo plazo. En un pequeño número de niños se han administrado dosis de 60 mg/kg/día.
No se dispone de suficiente información respecto a las recomendaciones posológicas en monoterapia para niños menores de 12 años.

Dolor Neuropático

La dosis inicial es de 900 mg/día (repartida en tres tomas al día), titulándola en casos necesarios, en función de la respuesta, hasta una dosis máxima de 3600 mg/día repartidos en varias dosis (3 veces al día).
La eficacia de gabapentina ha sido demostrada en varios estudios clínicos con una duración máxima de 7 a 8 semanas.

Pacientes con la función renal alterada:
Se recomienda realizar un ajuste de la dosis en pacientes con la función renal alterada o sometidos a hemodiálisis y en aquellos pacientes de edad avanzada con deterioro de la función renal. (Ver TABLA 1)

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

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

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

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

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se han notificado casos de ideación y comportamiento suicida en pacientes en tratamiento con fármacos antiepilépticos para varias indicaciones. Un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo con fármacos antiepilépticos también mostró un pequeño incremento del riesgo de sufrir ideación y comportamiento suicida. No se conoce el mecanismo de este riesgo y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un incremento de riesgo para Gabapentina.

Por lo tanto, debe vigilarse en los pacientes la aparición de signos de ideación y comportamiento suicida, y se debe considerar el tratamiento adecuado. Se debe avisar tanto a los pacientes como a los cuidadores de los pacientes acerca de la necesidad de buscar asistencia médica en caso de que aparezcan signos de ideación o comportamiento suicida.

Aunque no existe evidencia de posibles crisis de rebote con gabapentina, una retirada brusca de los fármacos anticonvulsivantes en pacientes epilépticos puede precipitar un status epilepticus. Cuando sea preciso una reducción de la dosis, retirada del tratamiento, o sustitución de la medicación anticonvulsivante, debe hacerse gradualmente en un tiempo mínimo de una semana.

Gabapentina ZENTIVA en general, no se considera eficaz en el tratamiento de las ausencias.

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

La coadministración de gabapentina con antiácidos reduce la biodisponibilidad de gabapentina hasta un 24%. Se recomienda tomar gabapentina dos horas después de la administración de antiácidos.
La excreción renal de gabapentina no se altera con la administración de probenecid.
Por otro lado se ha observado una ligera reducción de la excreción renal de gabapentina cuando se administra junto con cimetidina, la cual no es de relevancia clínica.

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

4.6. Embarazo y lactancia

No se ha establecido su seguridad durante el embarazo. Los estudios de reproducción en ratón, rata y conejo con dosis, respectivamente, de hasta 50, 30 y 25 veces la dosis humana no revelaron aumentos en la incidencia de malformaciones, en comparación con los controles. No obstante, no existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas. Al no ser siempre los estudios de reproducción en animales predictivos de la respuesta en seres humanos, este fármaco solo se utilizará durante el embarazo en los casos que el potencial beneficio para la paciente justifique el riesgo potencial para el feto.

Gabapentina se excreta en la leche materna. Al desconocer el posible efecto sobre los lactantes, durante la lactancia se deberá administrar con precaución. Gabapentina solo se utilizará durante la lactancia, si los beneficios para la madre superan claramente los potenciales riesgos para el bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Como todos los anticonvulsivantes, gabapentina actúa sobre el sistema nervioso central y puede producir somnolencia, vértigo, u otros síntomas relacionados. Estas reacciones adversas por otra parte leves o moderadas pueden ser potencialmente peligrosas en los pacientes que conduzcan o manejen maquinaria.

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad de gabapentina en más de 2000 sujetos y pacientes en las que fue bien tolerada. De estos, 543 pacientes participaron en ensayos clínicos controlados.
Debido a que gabapentina se administró frecuentemente en combinación con otros fármacos antiepilépticos, no fue posible determinar que fármaco(s), en su caso, se asoció con acontecimientos adversos.

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

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

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

Infección vírica	7 (1,3)	8 (2,1)
Fiebre	7 (1,3)	5 (1,3)
Punzadas	7 (1,3)	2 (0,5)
Abrasión	7 (1,3)	0 (0,0)
Prurito	7 (1,3)	2 (0,5)
Aumento del apetito	6 (1,1)	3 (0,8)
Disminución del rto. leucocitario	6 (1,1)	2 (0,5)
Insomnio	6 (1,1)	7 (1,9)
Acné	6 (1,1)	5 (1,3)
Fractura	6 (1,1)	3 (0,8)
Vasodilatación	6 (1,1)	1 (0,3)
Leucopenia	6 (1,1)	2 (0,5)
Coordinación anormal	6 (1,1)	1 (0,3)
Labilidad emocional	6 (1,1)	5 (1,3)

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

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

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

Sistema corporal/ Evento adverso	Gabapentina[a] N = 119 %	Placebo[a] N = 128 %
Organismo en general		
Infección vírica	10,9	3,1
Fiebre	10,1	3,1
Aumento de peso	3,4	0,8
Fatiga	3,4	1,6
Digestivo		
Nauseas y/o Vómitos	8,4	7,0
Sistema nervioso		
Somnolencia	8,4	4,7
Hostilidad	7,6	2,3
Labilidad emocional	4,2	1,6
Vértigo	2,5	1,6
Hiperquinesia	2,5	0,8
Sistema respiratorio		
Bronquitis	3,4	0,8
Infección respiratoria	2,5	0,8

[a] Más el tratamiento farmacológico de base con antiepilépticos

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

Otros acontecimientos adversos observados en todos los ensayos clínicos

A continuación se resumen los efectos que se presentaron en al menos el 1% de los pacientes epilépticos que recibieron gabapentina como terapia adicional en alguno de los estudios clínicos y que no se describen en la sección anterior.

Organismo en general: astenia, malestar, edema facial
Sistema cardiovascular: hipertensión
Aparato digestivo: flatulencia, anorexia, gingivitis
Sistemas hematológico y linfático: púrpura descritos más frecuentemente como cardenales, resultantes de traumatismos físicos.
Sistema musculoesquelético: artralgia
Sistema nervioso: vértigo, hiperquinesia, aumento, disminución o ausencia de reflejos, parestesias, ansiedad y hostilidad
Aparato respiratorio: neumonía
Sistema urogenital: infección del tracto urinario
Sentidos especiales: visión anormal descrita más frecuentemente como trastorno visual.

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

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

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

Datos de farmacovigilancia

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

Abandono del tratamiento por acontecimientos adversos

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

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

4.9. Sobredosis

Con sobredosis de gabapentina de hasta 49 g no se ha observado una toxicidad que pudiera poner la vida en peligro. La sintomatología de la sobredosis incluye vértigos, visión doble, dificultad para hablar, somnolencia, letargia y leve diarrea. Todos los pacientes se recuperaron totalmente mediante tratamiento sintomático. La reducida absorción de gabapentina a dosis superiores puede limitar la absorción del fármaco en caso de sobredosificación y, por tanto, minimizar la toxicidad de las sobredosis.

Aunque gabapentina puede eliminarse por hemodiálisis, basándose en la experiencia anterior esto no es normalmente necesario. No obstante, en pacientes con fallo renal, puede estar indicada la hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros antiepilépticos. Código ATC: N03AX12

Gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutirico) pero su mecanismo de acción es diferente al de otros fármacos que interaccionan con las sinapsis del GABA incluyendo el valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la GABA transaminasa, inhibidores de la recaptación de GABA, agonistas del GABA, y profármacos del GABA. Los estudios *in vitro* con la gabapentina radiomarcada han caracterizado un nuevo lugar de unión de péptidos en los tejidos cerebrales de rata incluyendo el neocortex y el hipocampo que pueden estar relacionados con la actividad anticonvulsivante de gabapentina y sus derivados estructurales. No obstante, la identificación y función de estos puntos de unión de gabapentina han de ser aún clarificadas. Gabapentina a concentraciones terapéuticas no se une a los receptores de otros fármacos comunes o receptores de los neurotransmisores cerebrales incluyendo los receptores del $GABA_A$, $GABA_B$, benzodiazepinas, glutamato, glicina o N-metil-d-aspartato.

Gabapentina no interacciona con los canales del sodio *in vitro* y en consecuencia difiere de fenitoína y carbamazepina. La gabapentina reduce parcialmente la respuesta al agonista del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de ensayo *in vitro*, pero solo a concentraciones superiores a 100 µM, que no se alcanzan *in vivo*. Gabapentina reduce ligeramente la liberación de los monoamino neurotransmisores *in vitro*. La administración de gabapentina a ratas aumenta el recambio de GABA en varias áreas cerebrales de forma similar al valproato sódico, pero en distintas regiones del cerebro. La importancia de estas distintas acciones de gabapentina para sus efectos anticonvulsivantes no ha sido aún establecida. En los animales, gabapentina penetra fácilmente en el cerebro e impide las convulsiones del electroshock máximo, de los convulsivantes químicos incluyendo los inhibidores de la síntesis del GABA, y en modelos genéticos de crisis.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La biodisponibilidad de gabapentina no es proporcional a la dosis. Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas pico de gabapentina se observan a las 2 - 3 horas. La biodisponibilidad absoluta de las cápsulas de gabapentina es de aproximadamente el 60%. Los alimentos, no afectan la farmacocinética de gabapentina. Como mejor se describe la eliminación de gabapentina del plasma es como una farmacocinética lineal. La vida media de eliminación de gabapentina es independiente de la dosis y oscila entre 5 a 7 horas. La farmacocinética de gabapentina no resulta afectada por la administración repetida, y las concentraciones plasmáticas en el equilibrio son predecibles de los datos de dosis única. Aunque las concentraciones plasmáticas de gabapentina estuvieron generalmente entre 2 µg/ml y 20 µg/ml en los estudios clínicos, estas concentraciones no son predictivas de su seguridad o eficacia. Las concentraciones plasmáticas de gabapentina son proporcionales a la dosis con dosis de 300 o 400 mg cada 8 horas. En la Tabla 4 se facilitan los parámetros farmacocinéticos.

TABLA 4.- Resumen de los parámetros farmacocinéticos medios (%RSD) en el equilibrio tras la administración cada 8 horas

Parámetro farmacocinético	300-mg (N = 7)	400-mg (N = 11)

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

ND = No determinado
NA = No disponible

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

Gabapentina no se liga a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen de distribución igual a 57,7 litros. En pacientes con epilepsia, las concentraciones de gabapentina en líquido cefalorraquídeo (LCR) son de aproximadamente el 20% de las correspondientes concentraciones plasmáticas en el equilibrio. Gabapentina se elimina únicamente por excreción renal. No hay evidencia de metabolismo en el hombre. Gabapentina no induce las enzimas hepáticas oxidativas mixta responsables del metabolismo de los fármacos.

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

En pacientes ancianos, y en aquellos con alteración de la función renal se reduce el aclaramiento plasmático de gabapentina. La constante de velocidad de eliminación de gabapentina, el aclaramiento plasmático, y el aclaramiento renal son directamente proporcionales al aclaramiento de creatinina.

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600, y 2000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1000, y 2000 mg/kg/día durante dos años. Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas solo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta. Las concentraciones plasmáticas pico del fármaco en las ratas tratadas con 2000 mg/kg/día son 10 veces superiores a las concentraciones terapéuticas en humanos, cuando se administra la dosis terapéutica máxima recomendada de 3600 mg/día.

Los tumores de células acinares pancreáticas en ratas macho fueron de bajo grado de malignidad, no afectaron a la supervivencia de los animales, no metastatizaron ni invadieron los tejidos adyacentes, y fueron similares a las observadas en los controles concurrentes. Se desconoce la relevancia de estos tumores de células acinares pancreáticas en las ratas macho en cuanto a un riesgo carcinogénico en seres humanos.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Gabapentina ZENTIVA 100 mg cápsulas: Lactosa monohidrato, almidón de maíz sin gluten, talco, dióxido de titanio (E171) y gelatina.

Gabapentina ZENTIVA 300 mg cápsulas: Lactosa monohidrato, almidón de maíz sin gluten, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E 172) y gelatina.

Gabapentina ZENTIVA 400 mg cápsulas: Lactosa monohidrato, almidón de maíz sin gluten, talco, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172) y gelatina.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Blister de PVC / lámina de aluminio.

Gabapentina ZENTIVA 100 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 90 cápsulas.
Gabapentina ZENTIVA 300 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 30 ó 90 cápsulas.
Gabapentina ZENTIVA 400 mg cápsulas: estuche con blister conteniendo 30 ó 90 cápsulas.

6.6. Instrucciones de uso/manipulación

No hay requisitos especiales

7. TITULAR DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Zentiva, k.s.
U kabelovni 130
102 37 Praga 10
República Checa

8. NUMERO DE LA AUTORIZACION DE COMERCIALIZACION

Gabapentina ZENTIVA 100 mg cápsulas: 68.244
Gabapentina ZENTIVA 300 mg cápsulas: 68.246
Gabapentina ZENTIVA 400 mg cápsulas: 68.245

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACION/REVALIDACION DE LA AUTORIZACION

Diciembre 2006

10. FECHA DE REVISION DEL TEXTO

Julio 2009