

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Gabapentine Viatris 600 mg comprimés  
Gabapentine Viatris 800 mg comprimés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque comprimé contient 600 mg de gabapentine.  
Chaque comprimé contient 800 mg de gabapentine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé

Gabapentine Viatris 600 mg : comprimés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, non pelliculés, à bords biseautés, d'un diamètre de 19,1 mm x 9,3 mm, portant les mentions imprimées en relief « MYLAN » sur une face et, sur l'autre face, un « G » à la gauche de la barre de cassure et « 24 » à la droite de la barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Gabapentine Viatris 800 mg : comprimés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes, non pelliculés, à bords biseautés, d'un diamètre de 20,5 mm x 10,2 mm, portant les mentions imprimées en relief « MYLAN » sur une face et, sur l'autre face, un « G » à la gauche de la barre de cassure et « 25 » à la droite de la barre de cassure.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Epilepsie

La gabapentine est indiquée comme thérapie adjuvante dans le traitement des crises partielles avec et sans généralisation secondaire chez les adultes et les enfants âgés de 6 ans et plus (voir rubrique 5.1).

La gabapentine est indiquée en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec et sans généralisation secondaire chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

#### Traitement des douleurs neuropathiques périphériques

La gabapentine est indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie post-herpétique chez l'adulte.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

## Posologie

Pour toutes les indications, un schéma de titration pour l'instauration du traitement est décrit au Tableau 1 et est recommandé pour les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus. Les instructions posologiques pour les enfants de moins de 12 ans sont fournies sous un sous-titre distinct plus loin dans cette rubrique.

Tableau 1		
SCHEMA POSOLOGIQUE - TITRATION INITIALE		
Jour 1	Jour 2	Jour 3
300 mg une fois par jour	300 mg deux fois par jour	300 mg trois fois par jour

## Arrêt de la gabapentine

Conformément à la pratique clinique actuelle, si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire de manière progressive, sur une période d'au moins 1 semaine, quelle que soit l'indication.

## Epilepsie

L'épilepsie requiert habituellement un traitement prolongé. La posologie est déterminée par le médecin traitant en fonction de la tolérance individuelle et de l'efficacité. Lorsque, de l'avis du clinicien, il est nécessaire de réduire la dose, d'arrêter le traitement ou de le remplacer par un autre médicament, cela doit se faire de manière progressive, sur une période d'au moins 1 semaine.

### *Adultes et adolescents :*

Dans les études cliniques, la fourchette posologique efficace a été de 900 à 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré en augmentant progressivement la dose comme cela est décrit au Tableau 1 ou en administrant 300 mg trois fois par jour (3 x/j) le Jour 1. Ensuite, selon la réponse individuelle du patient et la tolérance, la dose peut encore être augmentée par paliers de 300 mg/jour, tous les 2 à 3 jours, jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de la gabapentine peut s'avérer appropriée pour certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, de deux semaines au total pour atteindre 2400 mg/jour et de trois semaines au total pour atteindre 3600 mg/jour. Des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées dans des études cliniques ouvertes à long terme. La dose journalière totale doit être répartie en trois prises séparées, et l'intervalle maximum entre les prises ne doit pas dépasser 12 heures pour prévenir des convulsions intercurrentes.

### *Enfants âgés de 6 ans et plus :*

La dose initiale doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour et la dose efficace est atteinte en augmentant progressivement la dose sur une période d'environ trois jours. Chez les enfants âgés de 6 ans et plus, la dose efficace de gabapentine est de 25 à 35 mg/kg/jour. Des posologies allant jusqu'à 50 mg/kg/jour ont été bien tolérées dans une étude clinique à long terme. La dose journalière totale doit être répartie en trois prises séparées et l'intervalle maximum entre les prises ne doit pas dépasser 12 heures.

Il n'est pas nécessaire de contrôler les taux plasmatiques de gabapentine pour optimiser le traitement par gabapentine. En outre, la gabapentine peut être utilisée en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques sans devoir se soucier d'une modification des taux plasmatiques de la gabapentine ou des

taux sériques des autres antiépileptiques.

### Douleurs neuropathiques périphériques

#### *Adultes*

Le traitement peut être instauré en augmentant progressivement la dose comme cela est décrit au Tableau 1. Une alternative consiste à administrer une dose initiale de 900 mg/jour en trois prises séparées d'égale importance. Ensuite, selon la réponse et la tolérance du patient, la dose peut encore être augmentée par paliers de 300 mg/jour, tous les 2 à 3 jours, jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de la gabapentine peut s'avérer appropriée pour certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, de deux semaines au total pour atteindre 2400 mg/jour et de trois semaines au total pour atteindre 3600 mg/jour.

Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, telles que la neuropathie diabétique douloureuse ou la névralgie post-herpétique, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été évaluées dans des études cliniques pour des périodes de traitement supérieures à 5 mois. Si un patient doit prendre le médicament pendant plus de 5 mois pour le traitement de douleurs neuropathiques périphériques, le médecin traitant devra évaluer l'état clinique du patient et déterminer la nécessité d'un traitement additionnel.

#### Instruction pour tous les domaines d'indication

Chez les patients présentant un mauvais état de santé général, c'est-à-dire un faible poids corporel, après une transplantation d'organe, etc., la dose doit être augmentée plus lentement, en utilisant des dosages plus faibles ou des intervalles plus longs entre les augmentations de la posologie.

#### Utilisation chez les patients âgés (plus de 65 ans)

Les patients âgés peuvent nécessiter une adaptation de la posologie en raison d'un déclin de la fonction rénale avec l'âge (voir Tableau 2). La somnolence, l'œdème périphérique et l'asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

#### Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Une adaptation posologique est recommandée chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, selon les indications du Tableau 2, et/ou chez les patients sous hémodialyse. La gabapentine peut être utilisée pour appliquer les recommandations concernant les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Tableau 2	
POSOLOGIE DE LA GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE BASEE SUR LA FONCTION RENALE	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière totale <sup>a</sup> (mg/jour)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600

<15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300
------------------	-----------------------

<sup>a</sup> La dose journalière totale doit être administrée en trois prises séparées. Les posologies réduites sont destinées aux patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 79 ml/min).

<sup>b</sup> La dose quotidienne de 150 mg à administrer à raison de 300 mg un jour sur deux.

<sup>c</sup> Chez les patients dont la clairance de la créatinine est <15 ml/min, la dose journalière doit être réduite proportionnellement à la clairance de la créatinine (par ex. les patients présentant une clairance de la créatinine de 7,5 ml/min doivent recevoir la moitié de la dose journalière que reçoivent les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 ml/min).

#### Utilisation chez les patients sous hémodialyse

Pour les patients anuriques subissant une hémodialyse et n'ayant jamais reçu de gabapentine, on recommande une dose de charge de 300 à 400 mg, puis 200 à 300 mg de gabapentine après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures. Les jours sans dialyse, il ne doit pas y avoir de traitement par gabapentine.

Chez les patients insuffisants rénaux subissant une hémodialyse, la dose d'entretien de gabapentine doit être basée sur les recommandations posologiques reprises au Tableau 2. En plus de la dose d'entretien, une dose supplémentaire de 200 à 300 mg est recommandée après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

#### Mode d'administration

Voie orale.

La gabapentine peut être administrée avec ou sans aliments et les comprimés doivent être avalés entiers avec suffisamment de liquide (par ex. un verre d'eau).

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Anaphylaxie

La gabapentine peut provoquer une anaphylaxie. Les signes et symptômes observés dans les cas déclarés incluent : difficulté respiratoire, gonflement des lèvres, de la gorge, de la langue, et hypotension nécessitant un traitement d'urgence. Les patients doivent donc arrêter la gabapentine et consulter immédiatement un médecin s'ils présentent des signes ou symptômes d'anaphylaxie.

#### Idéation et comportement suicidaires

Une idéation et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires. On ne connaît pas le mécanisme de ce risque. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été observés chez des patients traités par la gabapentine depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Il faut conseiller aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idéation et de comportement suicidaires apparaissent. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. L'arrêt du traitement par la gabapentine doit être envisagé en cas d'idées et de comportements suicidaires.

### Pancréatite aiguë

Si un patient développe une pancréatite aiguë sous traitement par gabapentine, il faut envisager d'arrêter la gabapentine (voir rubrique 4.8).

### Crises

Bien qu'il n'y ait pas de signes de rebond des crises avec la gabapentine, l'arrêt brutal d'anticonvulsivants chez des patients épileptiques peut provoquer un état de mal épileptique (voir rubrique 4.2).

Certains patients peuvent présenter, avec la gabapentine comme avec d'autres antiépileptiques, une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises.

Lorsqu'on traite des patients réfractaires prenant plusieurs antiépileptiques, les tentatives d'arrêt des antiépileptiques concomitants afin d'arriver à une monothérapie par gabapentine, comme avec d'autres antiépileptiques, ont un faible taux de succès.

La gabapentine n'est pas considérée comme efficace vis-à-vis des crises généralisées primaires telles que les absences, et elle peut aggraver ces crises chez certains patients. Dès lors, la gabapentine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des crises mixtes, comportant des absences.

### Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et de la somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Des cas de perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale ont également été déclarés après la mise sur le marché. Il doit donc être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

### Utilisation concomitante d'opioïdes

Les patients nécessitant un traitement concomitant par des opioïdes doivent être observés soigneusement afin de déceler tout signe de dépression du système nerveux central (SNC), tel que somnolence, sédation et dépression respiratoire. Les patients qui utilisent de la gabapentine et de la morphine en concomitance peuvent présenter des élévations des concentrations de gabapentine. La dose de gabapentine ou de l'opioïde doit être réduite en conséquence (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de la prescription concomitante de la gabapentine avec des opiacés du fait du risque de dépression du SNC. Dans le cadre d'une étude d'observation cas-temoins imbriquée sur les utilisateurs d'opiacés et réalisée à l'échelle de la population, la co-prescription d'opiacés et de gabapentine était associée à un risque accru de décès lié aux opiacés en comparaison à la prescription des seuls opiacés (rapport des chances ajusté [aOR], 1,49 [IC de 95 %, 1,18 à 1,88,  $p < 0,001$ ]).

## Dépression respiratoire

La gabapentine a été associée à des cas de dépression respiratoire grave. Les patients dont la fonction respiratoire est altérée, qui sont atteints d'une maladie respiratoire ou neurologique, qui souffrent d'insuffisance rénale, qui utilisent des dépresseurs du SNC de manière concomitante et les personnes âgées peuvent être exposés à un risque accru de souffrir de cet effet indésirable grave. Des ajustements posologiques pourraient s'avérer nécessaires chez ces patients.

## Utilisation chez les patients âgés (plus de 65 ans)

Aucune étude systématique n'a été menée avec la gabapentine chez des patients de 65 ans ou plus. Dans une étude en double aveugle menée chez des patients atteints de douleurs neuropathiques, une somnolence, un œdème périphérique et une asthénie se sont produits chez un pourcentage un peu plus élevé de patients âgés de 65 ans ou plus que chez les patients plus jeunes. En dehors de ces observations, les investigations cliniques réalisées dans ce groupe d'âge n'indiquent pas un profil d'événements indésirables différent de celui observé chez des patients plus jeunes.

## Population pédiatrique

Les effets d'un traitement prolongé (plus de 36 semaines) par gabapentine sur l'apprentissage, l'intelligence et le développement des enfants et des adolescents n'ont pas été étudiés de manière appropriée. Les bénéfices d'un traitement prolongé doivent dès lors être mis en balance avec les risques potentiels d'un tel traitement.

## Mésusage, abus médicamenteux et dépendance

La gabapentine peut entraîner une dépendance au médicament, pouvant survenir aux doses thérapeutiques. Des cas d'abus et de mésusage ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de dépendance à des substances peuvent présenter un risque accru de mésusage, d'abus et de dépendance à la gabapentine, qui doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Avant de prescrire de la gabapentine, le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance des patients doit être évalué attentivement.

Les patients traités par gabapentine doivent être surveillés afin de détecter la survenue de symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la gabapentine, tels que le développement d'une tolérance, une augmentation de dose et un comportement de recherche de médicament.

## Symptômes de sevrage

Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise. L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

## Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la

nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale, ont été rapportées dans le cadre d'un traitement par gabapentine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés de ces signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la gabapentine doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé (le cas échéant).

Si un patient a développé une réaction grave de type SSJ, NET ou DRESS lors du traitement par gabapentine, ce dernier ne doit en aucun cas être repris.

### Tests de laboratoire

Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors de la détermination semi-quantitative des protéines urinaires totales par la méthode des bandelettes. Il est dès lors recommandé de vérifier un tel résultat positif au test par bandelette à l'aide de méthodes basées sur un principe analytique différent, telles que la méthode du biuret, des méthodes turbidimétriques ou de liaison de colorants, ou d'utiliser ces autres méthodes dès le départ.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Des cas de dépression respiratoire et/ou de sédation et de décès associés à l'utilisation concomitante de gabapentine et de dépresseurs du SNC, dont les opiacés, ont été signalés de manière spontanée et dans la littérature. Dans certains de ces cas, les auteurs ont considéré que l'association de gabapentine et d'opiacés constituait un problème spécifique chez les patients fragiles, chez les patients âgés, chez les patients souffrant d'une grave maladie respiratoire sous-jacente, chez les patients sous polymédication et chez ceux souffrant de troubles liés à l'abus d'une substance.

Dans une étude portant sur des volontaires sains (N=12), lorsqu'on a administré une capsule à 60 mg de morphine à libération contrôlée 2 heures avant une capsule de gabapentine à 600 mg, l'AUC moyenne de la gabapentine a augmenté de 44 % par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine. Dès lors, les patients nécessitant un traitement concomitant par des opioïdes doivent être observés soigneusement afin de détecter tout signe de dépression du SNC tel qu'une somnolence, une sédation et une dépression respiratoire, et la dose de gabapentine ou de l'opioïde doit être réduite en conséquence.

On n'a pas observé d'interaction entre la gabapentine et le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque ou la carbamazépine.

La pharmacocinétique de la gabapentine à l'état d'équilibre est similaire pour les sujets sains et les patients épileptiques recevant ces médicaments antiépileptiques.

L'administration concomitante de gabapentine et de contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et/ou de l'éthinylestradiol n'influence pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre d'aucune des composantes.

L'administration concomitante de gabapentine et d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium réduit la biodisponibilité de la gabapentine dans des proportions allant jusqu'à 24 %. Il est recommandé de prendre la gabapentine au plus tôt deux heures après l'administration de l'antiacide.

L'excrétion rénale de la gabapentine n'est pas modifiée par le probénécide.

On ne doit pas s'attendre à ce que la légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine que l'on observe lorsqu'elle est administrée en même temps que de la cimétidine revête une importance clinique.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

#### *Risque associé à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général*

Des conseils concernant le risque potentiel, lié à la fois aux crises épileptiques et au traitement anti-épileptique, pour le fœtus doivent être donnés par un spécialiste aux femmes qui sont en âge de procréer et en particulier aux femmes envisageant une grossesse ou qui sont enceintes. La nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour l'épilepsie, l'arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car il peut conduire à la recrudescence des crises, ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour la mère comme pour l'enfant. Il faut privilégier la monothérapie aussi souvent que possible car la polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque de malformations congénitales plus élevé que le traitement en monothérapie, selon les antiépileptiques utilisés.

#### *Risque associé à la gabapentine*

La gabapentine traverse le placenta humain.

Les données d'une étude observationnelle nordique portant sur plus de 1 700 grossesses exposées à la gabapentine au cours du premier trimestre n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés à la gabapentine par rapport aux enfants non exposés et par rapport aux enfants exposés à la prégabaline, à la lamotrigine et à la prégabaline ou à la lamotrigine. De même, aucune augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux n'a été observé chez les enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse.

Il y avait des preuves limitées d'un risque plus élevé d'insuffisance pondérale à la naissance et d'accouchement prématuré, mais pas de mortalité, de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel, de score d'Apgar faible à 5 minutes ou de microcéphalie chez les nouveau-nés de femmes exposées à la gabapentine.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La gabapentine peut être utilisée pendant le premier trimestre de la grossesse si cela s'avère cliniquement nécessaire.

Des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à la gabapentine. L'exposition concomitante à la gabapentine et aux opiacés durant la grossesse peut augmenter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né. Les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

### Allaitement

La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Comme on ne connaît pas l'effet sur le nourrisson allaité, la prudence s'impose lorsqu'on administre de la gabapentine à une mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez les mères qui allaitent que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

### Fertilité

Les études animales n'ont pas révélé d'effet sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La gabapentine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La gabapentine agit sur le système nerveux central et peut provoquer de la somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes apparentés. Même s'ils n'étaient que légers ou modérés, ces effets indésirables pourraient s'avérer potentiellement dangereux chez les patients qui conduisent des véhicules ou qui utilisent des machines. C'est particulièrement vrai en début de traitement et après une augmentation de la dose.

#### 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques portant sur l'épilepsie (traitement adjuvant et monothérapie) et les douleurs neuropathiques sont présentés ci-dessous sous la forme d'une liste unique et répertoriés par classe et par fréquence : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) et rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Lorsqu'une réaction indésirable a été observée à des fréquences différentes dans les études cliniques, elle a été assignée à la fréquence rapportée la plus élevée.

D'autres effets rapportés après la mise sur le marché sont repris sous la rubrique de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), en italique dans la liste ci-dessous.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Systemes d'organes	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	infection virale
Fréquent	pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Fréquent	leucopénie
Fréquence indéterminée	<i>thrombocytopénie</i>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	réactions allergiques (par ex. urticaire)
Fréquence indéterminée	<i>syndrome d'hypersensibilité, une réaction systémique de présentation variable pouvant inclure de la fièvre, une éruption cutanée, une hépatite, une lymphadénopathie, une éosinophilie et parfois d'autres signes et symptômes, <u>anaphylaxie</u></i>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	anorexie, augmentation de l'appétit

Peu fréquent	hyperglycémie (observée le plus souvent chez les patients diabétiques)
Rare	hypoglycémie (observée le plus souvent chez les patients diabétiques)
Fréquence indéterminée	<i>hyponatrémie</i>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	hostilité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, pensée anormale
Peu fréquent	agitation
Fréquence indéterminée	idées suicidaires, hallucinations, dépendance au médicament
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent	convulsions, hyperkinésies, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalée, sensations telles que paresthésie, hypoesthésie, coordination anormale, nystagmus, réflexes augmentés, diminués ou absents
Peu fréquent	hypokinésie, altération de la fonction mentale
Rare	perte de connaissance
Fréquence indéterminée	<i>autres troubles des mouvements (par ex. choréoathétose, dyskinésie, dystonie)</i>
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent	vertiges
Fréquence indéterminée	<i>acouphènes</i>
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	palpitations
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	hypertension, vasodilatation
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Fréquent	dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
Rare	dépression respiratoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, bouche ou gorge sèche, flatulence
Peu fréquent :	dysphagie

Fréquence indéterminée	<i>pancréatite</i>
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Fréquence indéterminée	<i>hépatite, jaunisse</i>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption cutanée, prurit, acné
Fréquence indéterminée	<i>syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème angioneurotique, érythème polymorphe, alopecie, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4)</i>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Fréquent	arthralgie, myalgie, dorsalgie, secousses musculaires
Fréquence indéterminée	<i>rhabdomyolyse, myoclonie</i>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Fréquence indéterminée	<i>insuffisance rénale aiguë, incontinence</i>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	impuissance
Fréquence indéterminée	<i>hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonction sexuelle (y compris modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie)</i>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	fatigue, fièvre
Fréquent	œdème périphérique, démarche anormale, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent	œdème généralisé
Fréquence indéterminée	<i>réactions de sevrage*, douleur thoracique. On a rapporté des cas de morts subites inexplicables pour lesquelles on n'a pas établi de relation causale avec le traitement par gabapentine.</i>
<b>Investigations</b>	
Fréquent	diminution du nombre de leucocytes, prise de poids
Peu fréquent	élévation des valeurs des tests de la fonction hépatique SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et bilirubine
Fréquence indéterminée	<i>élévation de la concentration sanguine de créatinine phosphokinase</i>
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>	
Fréquent	lésion accidentelle, fracture, abrasion
Peu fréquent	chutes

\* Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement

dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise (voir rubrique 4.4). L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés pendant un traitement par gabapentine. La relation de cause à effet avec la gabapentine n'est pas claire (voir rubrique 4.4).

Chez les patients sous hémodialyse pour insuffisance rénale terminale, on a rapporté une myopathie accompagnée d'une élévation des taux de créatine kinase.

Des infections respiratoires, une otite moyenne, des convulsions et une bronchite ont été rapportées uniquement dans les études cliniques menées chez les enfants. En outre, dans les études cliniques menées chez les enfants, on a fréquemment fait état d'un comportement agressif et d'hyperkinésies.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

On n'a pas observé de toxicité aiguë potentiellement létale avec des surdosages de gabapentine allant jusqu'à 49 grammes.

Les symptômes de surdosage comportaient des étourdissements, une diplopie, un trouble de l'élocution, de la somnolence, une perte de connaissance, de la léthargie et une légère diarrhée. Tous les patients se sont totalement rétablis avec des soins de soutien. Une réduction de l'absorption de la gabapentine à doses plus élevées peut limiter l'absorption au moment du surdosage et, dès lors, minimiser la toxicité due aux doses excessives.

Des doses excessives de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, peuvent induire un coma.

Bien que la gabapentine puisse être éliminée par hémodialyse, cela n'est habituellement pas nécessaire sur la base de l'expérience antérieure. Cependant, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, une hémodialyse peut être indiquée.

Une dose orale létale de gabapentine n'a pas été identifiée chez les souris et les rats auxquels on a administré des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Chez les animaux, les signes de toxicité aiguë ont notamment été une ataxie, une respiration laborieuse, un ptôsis, une hypoactivité ou une excitation.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antiépileptiques, code ATC : N03AX12

#### Mécanisme d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans de nombreux modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède aucune affinité pour les récepteurs GABAA et GABAB et n'altère pas le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que la liaison à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  pourrait intervenir dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal. Le criblage sur un large panel ne suggère aucune autre cible médicamenteuse que la sous-unité  $\alpha 2\delta$ .

Des preuves issues de plusieurs modèles précliniques indiquent qu'il est possible que l'activité pharmacologique de la gabapentine soit médiée par la liaison à  $\alpha 2\delta$  grâce à la diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central. C'est peut-être cette activité qui est à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants reste à établir chez l'homme.

La gabapentine s'est également avérée efficace dans plusieurs modèles précliniques animaux de douleur. Dans les modèles animaux, on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  se traduit par plusieurs actions différentes pouvant être responsables de cette activité analgésique. Les effets analgésiques de la gabapentine se produisent probablement dans la moelle épinière, ainsi que dans les centres supérieurs du cerveau, par le biais d'interactions avec les voies descendantes inhibitrices de la douleur. La pertinence de ces propriétés précliniques sur l'action clinique chez l'homme est inconnue.

#### Efficacité et sécurité cliniques

Un essai clinique de traitement adjuvant de crises partielles chez des sujets pédiatriques âgés de 3 à 12 ans a révélé une différence numérique, mais non statistiquement significative, du taux des répondeurs à 50 % en faveur du groupe gabapentine par rapport au groupe placebo. Des analyses post hoc supplémentaires des taux de répondeurs par âge n'ont pas révélé d'effet statistiquement significatif de l'âge, ni comme variable continue ni comme variable dichotomique (groupes d'âge de 3 à 5 ans et de 6 à 12 ans).

Les données de cette analyse post hoc supplémentaire sont résumées au tableau ci-dessous :

Réponse (amélioration de $\geq 50$ %) par traitement et par âge Population ITTm*			
Catégorie d'âge	Placebo	Gabapentine	p
< 6 ans	4/21 (19,0 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 à 12 ans	17/99 (17,2 %)	20/96 (20,8 %)	0,5144

\*La population intention de traiter modifiée était définie comme étant tous les patients randomisés au

médicament de l'étude pour lesquels on disposait également d'un journal des crises évaluable pour 28 jours pendant les phases initiale et en double aveugle.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les pics de concentration plasmatique de gabapentine sont atteints 2 à 3 heures après l'administration orale. La biodisponibilité de la gabapentine (fraction de la dose absorbée) tend à diminuer avec l'augmentation de la dose. La biodisponibilité absolue d'une capsule à 300 mg est d'environ 60 %. Les aliments, y compris un régime riche en graisse, n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gabapentine.

La pharmacocinétique de la gabapentine n'est pas affectée par des administrations répétées. Bien que les taux plasmatiques de gabapentine aient généralement été compris entre 2 microgrammes/ml et 20 microgrammes/ml dans les études cliniques, ces concentrations n'étaient pas prédictives de la sécurité ni de l'efficacité. Les paramètres pharmacocinétiques sont donnés au Tableau 3.

Tableau 3  
Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (%CV) de la gabapentine à l'état d'équilibre après administration toutes les huit heures

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Moyenne	%CV	Moyenne	%CV	Moyenne	%CV
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T1/2 (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) µg•h/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)
C <sub>max</sub> = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre t <sub>max</sub> = Temps pour atteindre la C <sub>max</sub> T1/2 = Demi-vie d'élimination AUC (0-8) = Surface sous la courbe concentration-temps à l'état d'équilibre du temps 0 jusqu'à 8 heures après la prise Ae% = Pourcentage de la dose excrété dans l'urine sous forme inchangée du temps 0 jusqu'à 8 heures après la prise ND = Non disponible						

### Distribution

La gabapentine n'est pas liée aux protéines plasmatiques et a un volume de distribution égal à 57,7 litres. Chez les patients épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) représentent environ 20 % des concentrations plasmatiques de vallée correspondantes à l'état d'équilibre. La gabapentine est présente dans le lait des mères qui allaitent.

### Biotransformation

Il n'y a pas de signe de métabolisation de la gabapentine chez l'être humain. La gabapentine n'induit pas d'enzymes hépatiques à fonction oxydase mixte responsables de la métabolisation des médicaments.

### Élimination

La gabapentine est éliminée sous forme inchangée, uniquement par excrétion rénale. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et elle est en moyenne de 5 à 7 heures.

Chez les patients âgés et les patients atteints d'insuffisance rénale, la clairance plasmatique de la gabapentine est réduite. La constante de taux d'élimination de la gabapentine, sa clairance plasmatique et sa clairance rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

La gabapentine est éliminée du plasma par l'hémodialyse. Une adaptation posologique est recommandée chez les patients dont la fonction rénale est compromise ou qui subissent une hémodialyse (voir rubrique 4.2).

### Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la gabapentine chez l'enfant a été déterminée chez 50 sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans. En général, les taux plasmatiques de gabapentine chez les enfants de plus de 5 ans sont similaires à ceux observés chez les adultes lorsque le produit est administré sur une base mg/kg.

Dans une étude de pharmacocinétique menée auprès de 24 sujets pédiatriques sains âgés de 1 à 48 mois, une exposition (ASC) réduite d'environ 30 %, une  $C_{max}$  inférieure et une clairance supérieure par poids corporel ont été observées par rapport aux données notifiées, disponibles pour les enfants âgés de plus de 5 ans.

### Linéarité/non-linéarité

La biodisponibilité de la gabapentine (fraction de la dose absorbée) diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui révèle une non-linéarité vis-à-vis des paramètres pharmacocinétiques qui comportent le paramètre de biodisponibilité (F), par ex.  $Ae\%$ ,  $CL/F$ ,  $Vd/F$ . La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques qui ne comportent pas F, tels que  $CLr$  et  $T_{1/2}$ ) sont mieux décrits par une pharmacocinétique linéaire. Les taux plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre peuvent être prédits à partir de données à dose unique.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### Cancérogenèse

La gabapentine a été administrée dans le régime de souris aux doses de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour et à des rats aux doses de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans. Avec la dose la plus élevée, on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs des cellules acineuses pancréatiques uniquement chez les rats mâles. Les pics plasmatiques sont 10 fois plus élevés chez les rats recevant 2000 mg/kg/jour que les taux plasmatiques observés chez des êtres humains auxquels on a administré 3600 mg/jour. Les tumeurs des cellules acineuses pancréatiques des rats mâles sont des tumeurs de faible grade, qui n'ont pas affecté la survie, n'ont pas métastasé ni envahi le tissu environnant, et qui étaient similaires à celles observées chez les témoins concomitants. La pertinence de ces tumeurs des cellules acineuses pancréatiques des rats mâles pour le risque carcinogène chez l'être humain n'est pas

claire.

### Mutagenèse

La gabapentine n'a pas révélé de potentiel génotoxique. Elle n'a pas été mutagène *in vitro* dans les tests standard utilisant des cellules bactériennes ou des cellules de mammifères. La gabapentine n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurales dans les cellules de mammifères *in vitro* ou *in vivo*, et elle n'a pas induit la formation de micronucleus dans la moelle osseuse des hamsters.

### Altération de la fécondité

On n'a pas observé d'effets indésirables sur la fécondité ou la reproduction chez les rats à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ cinq fois la dose journalière maximale chez l'homme en se basant sur la surface corporelle exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

### Tératogenèse

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence des malformations par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins à des doses allant respectivement jusqu'à 50, 30 et 25 fois la dose humaine journalière de 3600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose journalière chez l'homme sur une base mg/m<sup>2</sup>).

La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des membres antérieurs et des membres postérieurs chez les rongeurs, ce qui est le signe d'un retard de croissance fœtale. Ces effets se sont produits lorsque des souris gravides ont reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour pendant l'organogénèse, et chez des rats auxquels on a administré 500, 1000 ou 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses représentent approximativement 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg sur une base mg/m<sup>2</sup>.

On n'a pas observé d'effets chez les souris gravides auxquelles on a administré 500 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose humaine sur une base mg/m<sup>2</sup>).

On a observé une incidence accrue d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose chez les rats qui ont reçu 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fécondité et de la reproduction générale, 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie, et 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. On ne connaît pas la signification de ces observations, mais elles ont été associées à un retard du développement. Ces doses représentent aussi approximativement 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg sur une base mg/m<sup>2</sup>.

Dans une étude tératologique chez des lapins, l'incidence des pertes de fœtus après l'implantation a augmenté avec 60, 300 et 1500 mg/kg/jour administrées chez des lapines gravides pendant l'organogénèse. Ces doses représentent environ 0.3 à 8 fois la dose humaine journalière de 3600 mg sur une base mg/m<sup>2</sup>.

Les marges de sécurité sont insuffisantes pour exclure le risque de ces effets chez l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropylcellulose  
Mannitol  
Poloxamer  
Crospovidone  
Talc  
Stéarate de magnésium

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en HDPE blanc opaque avec capuchon en polypropylène (PP) blanc opaque contenant un dessiccant (gel de silice).

Disponible en emballages de 20, 30, 45, 50, 90 et 100 comprimés.

Plaquette en OPA/Al/PVC – Al en emballages de 20, 30, 45, 50, 60, 90, 100, 200, 250 et 500 comprimés.

Plaquette unidose perforée en OPA/Al/PVC – Al en emballages de 90 x 1 et 500 x 1 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Viartis GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Gabapentine Viartis 600 mg comprimés (plaquette) : BE396417  
Gabapentine Viartis 600 mg comprimés (flacon) : BE396426  
Gabapentine Viartis 800 mg comprimés (plaquette) : BE396435  
Gabapentine Viartis 800 mg comprimés (flacon) : BE396444

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 25/07/2011

Date de dernier renouvellement :

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

09/2023

Approbation : 12/2023