

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gabapentine Sandoz 100 mg gélules

Gabapentine Sandoz 300 mg gélules

Gabapentine Sandoz 400 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de gabapentine.

Chaque gélule contient 300 mg de gabapentine.

Chaque gélule contient 400 mg de gabapentine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

100 mg gélules :

gélules en gélatine (taille 3), avec corps et opercule blancs opaques.

300 mg gélules :

gélules en gélatine (taille 1), avec corps et opercule jaunes opaques.

400 mg gélules :

gélules en gélatine (taille 0), avec corps et opercule bruns opaques.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie

Gabapentine Sandoz 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).

Gabapentine Sandoz 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 de la douleur neuropathique périphérique

Gabapentine Sandoz est indiquée pour le traitement de la douleur neuropathique périphérique telle que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie postherpétique 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 ; ce schéma 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 interrompue, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'une semaine, indépendamment de l'indication.

Epilepsie

L'épilepsie requiert habituellement un traitement prolongé. La posologie est déterminée par le médecin traitant en fonction de la tolérance et de l'efficacité individuelles.

Adultes et adolescents :

Dans les études cliniques, la fourchette posologique efficace était 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 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. Des doses 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 une recrudescence des convulsions.

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 doses 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 gabapentine ou des taux sériques des autres antiépileptiques.

Douleur neuropathique périphérique

Adultes :

Le traitement peut être instauré en augmentant progressivement la dose comme cela est décrit au Tableau 1. Alternativement, la dose initiale est de 900 mg/jour, administrée 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 3 600 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 1 800 mg/jour est d'une semaine, de deux semaines au total pour atteindre 2 400 mg/jour et de trois semaines au total pour atteindre 3 600 mg/jour.

Dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique, telle que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie postherpétique, 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 produit pendant plus de 5 mois pour le traitement d'une douleur neuropathique périphérique, 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.

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.

Insuffisance rénale

Une adaptation de la posologie est recommandée chez les patients dont la fonction rénale est compromise, comme cela est décrit au Tableau 2, et/ou chez ceux qui subissent une hémodialyse. Les gélules à 100 mg de gabapentine peuvent être utilisées pour respecter les recommandations posologiques émises pour les patients atteints d'insuffisance rénale.

Tableau 2	
POSOLOGIE DE LA GABAPENTINE CHEZ LES ADULTES, BASEE SUR LA FONCTION RENALE	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose journalière totale ^a (mg/jour)
≥80	900-3 600
50-79	600-1 800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
<15 ^c	150 ^b -300

^a 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).

^b La dose quotidienne de 150 mg à administrer à raison de 300 mg un jour sur deux.

^c 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.

Gabapentine Sandoz peut être administrée avec ou sans aliments et la gélule doit être avalée entière avec une quantité suffisante 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

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.

Anaphylaxie

La gabapentine peut provoquer des réactions anaphylactiques. Dans les cas rapportés, les signes et symptômes comprenaient des difficultés respiratoires, un gonflement des lèvres, de la gorge et de la langue, et une hypotension nécessitant un traitement d'urgence. Les patients doivent être informés qu'ils doivent interrompre leur traitement par la gabapentine et obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent des signes ou des symptômes d'anaphylaxie (voir rubrique 4.8).

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'idéation 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 sous l'angle des signes d'idéation et de comportement suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. L'arrêt du traitement par la gabapentine doit être envisagé en cas d'idéation 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).

Comme c'est le cas avec les autres médicaments antiépileptiques, certains patients peuvent présenter, avec la gabapentine, une augmentation de la fréquence des crises ou l'apparition de nouveaux types de crises.

Comme avec les autres antiépileptiques, lorsqu'on traite des patients réfractaires prenant plusieurs antiépileptiques, les tentatives d'arrêt des antiépileptiques concomitants afin d'arriver à une monothérapie par gabapentine, 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.

Le traitement par gabapentine a été associé à des sensations vertigineuses et à une somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chute). Des cas de confusion, de perte de conscience et de déficience mentale ont également été rapportés suite à la commercialisation du produit. C'est pourquoi il conviendra de veiller à ce que les patients fassent preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient conscients des effets que peut entraîner le médicament.

Utilisation concomitante avec des opioïdes

Les patients nécessitant un traitement concomitant à base d'opioïdes doivent être attentivement suivis pour pouvoir détecter tout signe de dépression du système nerveux central (SNC), comme une somnolence, une sédation et une dépression respiratoire. Les patients qui utilisent de la gabapentine et de la morphine en concomitance peuvent présenter une augmentation des concentrations de la gabapentine. La dose de gabapentine ou d'opioïde devra être diminuée convenablement (voir rubrique 4.5).

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 plus élevé de souffrir de cet effet indésirable grave. Des ajustements posologiques pourraient s'avérer nécessaires pour ces patients.

Patients âgés (de 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 douleur neuropathique, de la 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 à long terme (plus de 36 semaines) d'un traitement par gabapentine sur l'apprentissage, l'intelligence et le développement n'ont pas été étudiés de manière appropriée chez les enfants et les adolescents. 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).

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 au biuret, des méthodes turbidimétriques ou de liaison de colorants, ou d'utiliser ces autres méthodes dès le départ.

Gabapentine Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des cas de dépression respiratoire et/ou de sédation ont été rapportés spontanément et figurent également dans la littérature, lorsque la gabapentine et les opioïdes sont utilisés. Dans certains de ces rapports, les auteurs ont considéré qu'il s'agissait d'un problème particulier résultant de l'association de la gabapentine et des opioïdes, surtout chez les patients âgés.

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 gélule 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 à base d'opioïdes doivent être observés soigneusement afin de déceler tout signe de dépression du SNC tels qu'une somnolence, une sédation et une dépression respiratoire et la dose de gabapentine ou d'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

Le risque d'anomalies congénitales est multiplié par 2 à 3 dans la descendance des mères traitées par antiépileptique. Les anomalies les plus fréquemment rapportées sont un bec-de-lièvre, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. Un traitement par plusieurs antiépileptiques peut être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie ; il est dès lors important que l'on utilise une monothérapie chaque fois que cela est possible.

Un conseil spécialisé doit être donné aux femmes susceptibles de devenir enceintes ou aux femmes en âge de procréer, et la nécessité du traitement antiépileptique doit être revue lorsqu'une femme prévoit de devenir enceinte. Il ne faut pas arrêter subitement un traitement antiépileptique parce que cela peut donner lieu à des crises intercurrentes qui peuvent avoir des conséquences graves à la fois pour la mère et pour l'enfant. Un retard du développement a été observé dans de rares cas chez des enfants de mères épileptiques. Il n'est pas possible de distinguer si le retard du développement est dû à des facteurs génétiques, à des facteurs sociaux, à l'épilepsie de la mère ou au traitement antiépileptique.

Risque associé à la gabapentine

La gabapentine traverse le placenta humain.

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées émanant de l'utilisation de la gabapentine chez des femmes enceintes.

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.

Des études réalisées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'être humain n'est pas connu. La gabapentine ne peut pas être utilisée

pendant la grossesse à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

On ne peut pas tirer de conclusion définitive quant à la question de savoir si la gabapentine est associée causalement à une augmentation du risque de malformations congénitales lorsqu'elle est prise pendant la grossesse en raison de l'épilepsie elle-même et de la présence de médicaments antiépileptiques concomitants pendant chaque grossesse rapportée.

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 peut être utilisée chez les mères qui allaitent que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Fertilité

Des études réalisées chez l'animal n'ont montré aucun 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 un effet mineur ou modéré 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 pendant les études cliniques menées sur l'épilepsie (traitement adjuvant et monothérapie) et la douleur neuropathique ont été repris dans une même liste ci-dessous, par classe et par fréquence : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$). Lorsqu'un effet indésirable a été observé à des fréquences différentes dans les études cliniques, il a été assigné à la fréquence rapportée la plus élevée.

D'autres effets rapportés après la commercialisation du produit sont repris en italique dans la liste ci-dessous avec une fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquents	infection virale
Fréquents	pneumonie, infection respiratoire, infection des voies urinaires, infection, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquents	leucopénie
Fréquence indéterminée	<i>thrombocytopénie</i>
Affections du système immunitaire	
Peu fréquents	réactions allergiques (par ex., urticaire)

Fréquence indéterminée	<i>syndrome d'hypersensibilité, une réaction systémique de présentation variable qui peut comporter de la fièvre, une éruption cutanée, une hépatite, une lymphadénopathie, une éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes anaphylaxie (voir rubrique 4.4)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquents	anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquents	hyperglycémie (le plus souvent observée chez les patients diabétiques)
Rares	hypoglycémie (le plus souvent observée chez les patients diabétiques)
Fréquence indéterminée	<i>hyponatrémie</i>
Affections psychiatriques	
Fréquents	hostilité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, réflexion anormale
Peu fréquents	agitation
Fréquence indéterminée	<i>hallucinations, idéation suicidaire, dépendance au médicament</i>
Affections du système nerveux	
Très fréquents	somnolence, sensations vertigineuses, ataxie
Fréquents	convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblements, insomnie, céphalée, sensations telles qu'une paresthésie, hypoesthésie, coordination anormale, nystagmus, réflexes augmentés, diminués ou absents
Peu fréquents	hypokinésie, déficience mentale
Rares	perte de conscience
Fréquence indéterminée	<i>autres troubles du mouvement (par ex., choréoathétose, dyskinésie, dystonie)</i>
Affections oculaires	
Fréquents	troubles visuels tels qu'une amblyopie, une diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquents	vertiges
Fréquence indéterminée	<i>bourdonnement d'oreilles</i>
Affections cardiaques	
Peu fréquents	palpitations
Affections vasculaires	
Fréquents	hypertension, vasodilatation
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquents	dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
Rare	Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Fréquents	vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, bouche ou gorge sèche, flatulences
Peu fréquents	dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>pancréatite</i>
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	<i>hépatite, jaunisse</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquents	œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption cutanée, prurit, acné
Fréquence indéterminée	<i>syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4), érythème polymorphe, angio-œdème, alopecie</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquents	arthralgie, myalgie, mal de dos, secousses musculaires

Fréquence indéterminée	<i>rhabdomyolyse, myoclonie</i>
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	<i>insuffisance rénale aiguë, incontinence</i>
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquents	impuissance
Fréquence indéterminée	<i>hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonction sexuelle (y compris des troubles de la libido, des troubles de l'éjaculation et une anorgasmie)</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquents	fatigue, fièvre
Fréquents	œdème périphérique, démarche anormale, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquents	œdème généralisé
Fréquence indéterminée	<i>symptômes de sevrage*, douleur thoracique. Des cas de mort subite inexplicée, pour lesquels aucune relation de causalité n'a été établie avec le traitement par gabapentine, ont été rapportés.</i>
Investigations	
Fréquents	diminution du nombre de leucocytes, prise de poids
Peu fréquents	augmentation des résultats des tests de la fonction hépatique (AST, ALT) et bilirubine
Fréquence indéterminée	<i>élévation de la créatine phosphokinase dans le sang</i>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquents	blesseure accidentelle, fracture, abrasion
Peu fréquents	chute

* 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 la 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 hémodialysés en raison d'une insuffisance rénale terminale, une myopathie associée à des taux élevés de créatine kinase a été rapportée.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

On n'a pas observé de toxicité aiguë potentiellement létale avec des surdosages à la 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 conscience, 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 de la substance active au moment du surdosage et, dès lors, minimiser la toxicité due aux doses excessives.

Des surdosages en gabapentine, en particulier en combinaison avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, peuvent aboutir à 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 8 000 mg/kg. Chez les animaux, les signes de toxicité aiguë ont notamment été une ataxie, une respiration laborieuse, une ptose, une hypoactivité ou une excitation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques, code ATC : N03AX12

Mécanisme d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et empêche les convulsions chez plusieurs modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède aucune affinité pour les récepteurs GABAA ou GABAB, et n'affecte pas non plus le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs de neurotransmetteurs du cerveau 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 on suppose que la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait être impliquée dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez les animaux. L'évaluation d'un large échantillon ne suggère aucune cible du médicament autre que la sous-unité $\alpha 2\delta$.

Les résultats mis en évidence par plusieurs modèles précliniques montrent que l'activité pharmacologique de la gabapentine peut être médiée par la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$, au travers d'une réduction de la libération des neurotransmetteurs excitateurs dans des régions du système nerveux central. Une telle activité peut être au cœur de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence des actions de la gabapentine vis-à-vis des effets anticonvulsivants chez l'humain reste à établir.

La gabapentine présente également une efficacité chez plusieurs modèles animaux précliniques de douleur. Il est supposé que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ donne lieu à plusieurs actions différentes, susceptibles d'être responsables de l'activité analgésique chez les modèles animaux. Cette activité analgésique de la gabapentine peut survenir 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 pour l'action clinique chez l'humain 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 initiales et en double aveugle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les pics de concentration plasmatique de la 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 gélule 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 $\mu\text{g/ml}$ et 20 $\mu\text{g/ml}$ 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 _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
T _{1/2} (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

t_{max} = Temps pour atteindre la C_{max}

T_{1/2} = 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 excrétée 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 même 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 de type oxydase à fonction mixte responsables de la métabolisation des médicaments.

Elimination

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 hémodialyse. Une adaptation posologique est recommandée chez les patients à fonction rénale compromise ou qui subissent une hémodialyse (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de la gabapentine chez l'enfant a été déterminée chez 50 sujets sains âgés entre 1 mois et 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 pharmacocinétique portant sur 24 sujets pédiatriques en bonne santé, d'âge compris entre 1 et 48 mois, on a observé une exposition (AUC) environ 30% plus faible, une C_{max} plus faible et une clairance plus élevée par poids corporel par rapport aux données disponibles pour des 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. A_e%, CL/F, V_d/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques qui ne comportent pas F, tels que CL_r 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

Carcinogénèse

La gabapentine a été administrée dans le régime de souris aux doses de 200, 600 et 2 000 mg/kg/jour et à des rats aux doses de 250, 1 000 et 2 000 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 de la substance active sont 10 fois plus élevés chez les rats recevant 2 000 mg/kg/jour que les taux plasmatiques observés chez des êtres humains auxquels on a administré 3 600 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. Le rapport entre ces tumeurs des cellules acineuses pancréatiques des rats mâles et le risque carcinogène chez l'être humain n'est pas clair.

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 structurelles dans les cellules de mammifères *in vitro* ou *in vivo*, et elle n'a pas induit la formation de micronucléus dans la moelle osseuse des hamsters.

Altération de la fertilité

On n'a pas observé d'effets indésirables sur la fertilité ou la reproduction chez les rats à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg (environ cinq fois la dose journalière maximale chez l'homme en se basant sur la surface corporelle exprimée en mg/m²).

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 3 600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose journalière chez l'homme sur une base mg/m²).

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 3 000 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, et chez des rats auxquels on a administré 2 000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses représentent approximativement 1 à 5 fois la dose humaine de 3 600 mg sur une base mg/m².

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/m²).

On a observé une incidence accrue d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose chez les rats qui ont reçu 2 000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction, 1 500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie, et 500, 1 000 et 2 000 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 3 600 mg sur une base mg/m².

Dans une étude tératologique chez des lapins, l'incidence des pertes de fœtus après l'implantation a augmenté chez des lapines gravides avec les doses de 60, 300 et 1 500 mg/kg/jour administrées pendant l'organogenèse. Ces doses représentent environ 0.3 à 8 fois la dose humaine journalière de 3 600 mg sur une base mg/m². Les marges de sécurité sont insuffisantes pour exclure le risque de ces effets chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Amidon de maïs pré-gélatinisé

Amidon de maïs
Talc
Silice colloïdale anhydre

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Lauryl sulfate de sodium

100 mg gélules :
dioxyde de titane (E 171)

300 mg gélules :
dioxyde de titane (E 171)
oxyde de fer jaune (E 172)

400 mg gélules :
dioxyde de titane (E 171)
oxyde de fer jaune (E 172)
oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Plaquettes : A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

Flacons : Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules sont emballées dans des plaquettes en PVC/PE/PVDC//Alu ou sont emballées dans des flacons en PEHD avec fermeture de sécurité en PP (polypropylène) et insérées dans un carton.

Conditionnements :

100 mg gélules :
Plaquette : 7, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100 et 200 gélules
Flacon : 50, 100 gélules.

300 mg gélules :
Plaquette : 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 et 500 gélules
Flacon : 50, 100 gélules.

400 mg gélules :
Plaquette : 20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 et 500 gélules
Flacon : 50, 100 gélules.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Gabapentine Sandoz 100 mg gélules :

BE340611 (plaquette)

BE340627 (flacon en PEHD)

Gabapentine Sandoz 300 mg gélules :

BE340636 (plaquette)

BE340645 (flacon en PEHD)

Gabapentine Sandoz 400 mg gélules :

BE340654 (plaquette)

BE340663 (flacon en PEHD)

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

Date de première autorisation : 10 avril 2007

Date de dernier renouvellement : 23 juin 2012

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

05/2023