

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gabapentine EG 100 mg gélules.
Gabapentine EG 300 mg gélules.
Gabapentine EG 400 mg gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule de 100 mg contient 100 mg de gabapentine.
Chaque gélule de 300 mg contient 300 mg de gabapentine.
Chaque gélule de 400 mg contient 400 mg de gabapentine.

Excipients à effet connu:

Chaque gélule de 100 mg contient 22,50 mg de lactose.
Chaque gélule de 300 mg contient 67,50 mg de lactose.
Chaque gélule de 400 mg contient 90,00 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Gabapentine EG 100 mg gélules:
Gélule en gélatine (taille 3), avec un corps opaque blanc et une coiffe.
Gabapentine EG 300 mg gélules:
Gélule en gélatine (taille 1), avec un corps opaque jaune et une coiffe.
Gabapentine EG 400 mg gélules:
Gélule en gélatine (taille 0), avec un corps opaque orange et une coiffe.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie

La gabapentine est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1).

La gabapentine est indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques

La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie post-zostérienne.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour toutes les indications, un schéma de titration pour l'instauration du traitement est décrit dans le tableau 1. Il est recommandé pour l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans. Les instructions posologiques pour les enfants de moins de 12 ans sont fournies dans une sous-rubrique distincte 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 du traitement par gabapentine

Conformément à la pratique clinique actuelle, si l'arrêt du traitement par gabapentine s'avère nécessaire, il est conseillé d'y procéder de manière progressive durant au moins une semaine et ce indépendamment de l'indication.

Epilepsie

L'épilepsie requiert généralement un traitement au long cours. La posologie est déterminée individuellement par le médecin traitant en fonction de la tolérance et de l'efficacité.

Adultes et adolescents

Dans les essais cliniques, l'intervalle des doses efficaces se situait entre 900 et 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1, ou par l'administration de 300 mg trois fois par jour (TID) au Jour 1. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3600 mg/jour il est de 3 semaines au total. Des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme en ouvert. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures afin d'éviter la recrudescence des convulsions.

Enfants à partir de 6 ans

La dose initiale doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour et la dose efficace est atteinte par titration croissante sur une période d'environ trois jours. La dose efficace de gabapentine chez l'enfant à partir de 6 ans 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 quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximum entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de gabapentine dans le but d'optimiser le traitement par la gabapentine. Par ailleurs, la gabapentine peut être utilisée en association avec d'autres médicaments antiépileptiques sans crainte d'une éventuelle modification des concentrations plasmatiques de gabapentine ou des concentrations sériques des autres médicaments antiépileptiques.

Douleurs neuropathiques périphériques

Adultes:

Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1. La dose initiale est autrement de 900 mg/jour répartie en trois prises égales. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut

être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3600 mg/jour il est de 3 semaines au total.

Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telle que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie post-zostérienne, l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été étudiées sur des périodes de traitement supérieures à 5 mois dans le cadre d'études cliniques. Si un patient doit être traité pendant plus de 5 mois pour des douleurs neuropathiques périphériques, le médecin traitant devra évaluer l'état clinique du patient et déterminer la nécessité d'un traitement complémentaire.

Instruction pour toutes les indications

Chez les patients en mauvais état général, c'est-à-dire avec un faible poids corporel, après une transplantation d'organe, etc., la dose doit être titrée plus lentement, par l'utilisation soit de dosages plus faibles soit d'intervalles plus longs entre les augmentations de la dose.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Les patients âgés peuvent nécessiter un ajustement de la posologie en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge (voir tableau 2). Une somnolence, un œdème périphérique et une asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Un ajustement de la posologie est recommandé chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (tel que décrit dans le tableau 2) et/ou chez les patients hémodialysés. Gabapentine EG 100 mg gélules peut être utilisé pour respecter les recommandations posologiques chez les insuffisants rénaux.

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

^a La dose quotidienne totale doit être administrée en trois doses séparées. Les posologies réduites concernent les insuffisants rénaux (clairance de la créatinine <79 ml/min).

^b A administrer à la dose de 300 mg un jour sur deux.

^c Pour les patients dont la clairance de la créatinine est <15 ml/min, la dose quotidienne doit être réduite proportionnellement à la clairance de la créatinine (p.ex., les patients ayant une clairance de la créatinine de 7,5 ml/min doivent recevoir la moitié de la dose quotidienne reçue par les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 ml/min).

Utilisation chez les patients hémodialysés

Pour les patients anuriques hémodialysés qui n'ont jamais été traités par la gabapentine, il est recommandé de commencer par une dose de charge de 300 à 400 mg, puis d'administrer 200 à 300 mg de gabapentine après chaque hémodialyse de 4 heures. Les jours sans dialyse, la gabapentine ne devra pas être administrée.

Pour les insuffisants rénaux hémodialysés, la dose d'entretien de gabapentine doit être basée sur les recommandations posologiques du tableau 2. En plus de la dose d'entretien, une dose supplémentaire de 200 à 300 mg après chaque hémodialyse de 4 heures est recommandée.

Mode d'administration

Voie orale.

La gabapentine peut être administrée au moment ou en dehors des repas et doit être avalée entière avec une quantité suffisante de liquide (p. ex. un verre d'eau).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la gabapentine 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 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 de symptômes d'anaphylaxie (voir rubrique 4.8).

Idées et comportement suicidaires

Des pensées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par antiépileptiques pour plusieurs indications. De plus, une méta-analyse des études randomisées au sujet des antiépileptiques, contrôlées contre placebo, a démontré une légère augmentation du risque de pensées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. 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).

Les patients (et les prestataires de soin) doivent être informés de la nécessité de solliciter un avis médical si des symptômes de pensées ou de comportements suicidaires se présentent. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour détecter éventuellement l'apparition de pensées et de comportements suicidaires et un traitement adéquat doit être pris en considération. 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 la gabapentine, une interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Crises d'épilepsie

Même si aucune donnée ne montre une recrudescence des crises avec la gabapentine, l'arrêt brutal des anticonvulsivants chez les patients épileptiques peut déclencher un état de mal épileptique (voir rubrique 4.2).

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

Comme avec les autres antiépileptiques, les tentatives d'arrêt des antiépileptiques concomitants dans le traitement des patients réfractaires traités par un ou plusieurs antiépileptiques, en vue d'atteindre la monothérapie sous gabapentine, ont moins de chance de succès.

La gabapentine n'est pas efficace sur les crises généralisées primaires telles que les absences et elle peut aggraver ces crises chez certains patients. Par conséquent, la gabapentine doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des crises mixtes, y compris des absences.

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et de la somnolence, pouvant augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) chez la population âgée. Après la mise sur le marché, des cas de confusion, de perte de conscience et d'altération des facultés mentales ont également été rapportés. Par conséquent, il faut recommander aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils connaissent bien les effets potentiels du médicament.

Utilisation concomitante avec des opiacés

Les patients qui nécessitent un traitement concomitant avec des opiacés doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes de dépression du système nerveux central (SNC), tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire. Les patients qui utilisent concomitamment la gabapentine et la morphine peuvent présenter une augmentation des concentrations de gabapentine. La dose de gabapentine ou d'opiacés doit être réduite en conséquence (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.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Aucune étude systématique de la gabapentine n'a été conduite chez les patients à partir de 65 ans. Dans une étude en double aveugle menée chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, il a été observé une somnolence, un œdème périphérique et de l'asthénie avec un pourcentage plus élevé chez les patients à partir de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Outre ces observations, les études cliniques dans ce groupe d'âge n'indiquent pas de profil d'effets indésirables différent de celui observé chez les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Les effets d'un traitement par la gabapentine au long cours (de plus de 36 semaines) sur l'apprentissage, l'intelligence et le développement chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été suffisamment étudiés. Les bénéfices d'un traitement prolongé doivent donc 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).

Examens biologiques

Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors de la détermination semi-quantitative des protéines urinaires totales par bandelette réactive. En cas de résultat positif à l'examen par bandelette réactive, il est donc recommandé de vérifier ce résultat par des méthodes basées sur un principe d'analyse différent, comme la méthode de Biuret, des méthodes turbidimétriques ou de fixation de colorants, ou d'utiliser d'emblée ces méthodes alternatives.

Les gélules de Gabapentine EG contiennent du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Des cas de dépression respiratoire et/ou de sédation associés à l'utilisation de gabapentine et d'opiacés ont été rapportés spontanément et dans la littérature. Dans certains de ces rapports, les auteurs ont considéré qu'il s'agissait d'un problème spécifique à l'association de gabapentine et d'opiacés, en particulier chez les patients âgés.

Dans une étude conduite chez des volontaires sains (N = 12), lorsqu'une gélule de morphine à libération prolongée de 60 mg était administrée 2 heures avant une gélule de gabapentine de 600 mg, l'ASC moyenne de la gabapentine était augmentée de 44% par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller étroitement les patients nécessitant un traitement concomitant avec des opiacés à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire et la dose de gabapentine ou d'opiacé doit être réduite en conséquence.

Aucune interaction n'a été observée entre la gabapentine et le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque ou la carbamazépine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine à l'état d'équilibre sont similaires chez les sujets sains et chez les patients épileptiques recevant ces agents antiépileptiques.

L'administration concomitante de gabapentine et de contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et/ou de l'éthinylestradiol ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de chacun de ces produits.

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

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

La légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine observée lors de l'administration concomitante de cimétidine ne devrait pas avoir d'impact clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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.

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général:

Le risque de malformations est augmenté d'un facteur de 2 à 3 dans la descendance des mères traitées par un médicament antiépileptique. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales, des malformations cardiovasculaires et des anomalies du tube neural. La polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque de malformations congénitales plus élevé que le traitement en monothérapie, il est donc important d'utiliser la monothérapie aussi souvent que possible. Des conseils avisés doivent être donnés aux femmes susceptibles de devenir enceintes ou qui sont en âge de procréer et la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. 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. De rares cas de retard de développement chez les enfants de mères épileptiques ont été observés. Il n'est pas possible de distinguer si le retard de développement est dû à des facteurs génétiques, sociaux, à l'épilepsie de la mère ou au traitement antiépileptique.

Risque lié à la gabapentine:

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la gabapentine chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. La gabapentine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

Aucune conclusion certaine ne peut être formulée pour déterminer si l'augmentation du risque de malformations congénitales lors de chacune des grossesses qui ont été rapportées est liée à la gabapentine prise au cours de la grossesse, en raison de l'épilepsie elle-même et de la présence de médicaments antiépileptiques concomitants.

Allaitement

La gabapentine passe dans le lait maternel. Etant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec prudence chez la mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ne révèlent 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 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 causer une somnolence,

des étourdissements ou d'autres symptômes apparentés. Même s'ils n'étaient que d'intensité légère ou modérée, ces effets indésirables pourraient être potentiellement dangereux chez les patients qui conduisent ou utilisent des machines. C'est notamment le cas au début du traitement et après chaque augmentation de la dose.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques menées dans l'épilepsie (en association et en monothérapie) et dans les douleurs neuropathiques ont été regroupés dans une seule liste figurant ci-dessous, par classe et par fréquence: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $\leq 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans les études cliniques, la fréquence la plus élevée lui était attribuée.

Des réactions supplémentaires issues de l'expérience après la mise sur le marché du produit, sont incluses en italiques dans la catégorie de la fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) dans la liste ci-dessous.

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

Infections et infestations

Très fréquent: infection virale
Fréquent: pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent: leucopénie
Fréquence indéterminée: *thrombopénie*

Affections du système immunitaire

Peu fréquent: réactions allergiques (par exemple urticaire)
Fréquence indéterminée: *syndrome d'hypersensibilité, une réaction systémique à manifestation 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)*

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent: anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent: hyperglycémie (le plus souvent observée chez les patients diabétiques).
Rare: hypoglycémie (le plus souvent observée chez les patients diabétiques).
Fréquence indéterminée: *hyponatrémie*

Affections psychiatriques

Fréquent: agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée
Peu fréquent: agitation
Fréquence indéterminée: *hallucinations, idées suicidaires, dépendance au médicament*

Affections du système nerveux

Très fréquent: somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent: convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de

la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes
Peu fréquent: hypokinésie, altération des facultés mentales
Rare: perte de conscience
Fréquence indéterminée: *autres mouvements anormaux (par exemple: choréoathétose, dyskinésie, dystonie)*

Affections oculaires

Fréquent: troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent: vertige
Fréquence indéterminée: *acouphènes*

Affections cardiaques

Peu fréquent: palpitations

Affections vasculaires

Fréquent: hypertension artérielle, vasodilatation

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent: dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite
Rare: dépression respiratoire

Affections gastro-intestinales

Fréquent: vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence
Peu fréquent : dysphagie
Fréquence indéterminée: *pancréatite*

Affections hépatobiliaires

Fréquence indéterminée: *hépatite, ictère*

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent: œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné
Fréquence indéterminée: syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4), *érythème polymorphe, œdème de Quincke, alopecie*

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent: arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires
Fréquence indéterminée: *rhabdomyolyse, myoclonie*

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée: *insuffisance rénale aiguë, incontinence*

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent: impuissance
Fréquence indéterminée *hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonctionnement sexuel (y compris modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie)*

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent:	fatigue, fièvre
Fréquent:	œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent:	œdème généralisé
Fréquence indéterminée:	<i>syndrome de sevrage*</i>

* 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).

Investigations

Fréquent:	diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
Peu fréquent:	élévations des enzymes hépatiques: SGOT (AST), SGPT (ALT), bilirubine
Fréquence indéterminée:	<i>une augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang</i>

Lésions et intoxications

Fréquent:	lésions accidentelles, fracture, abrasion
Peu fréquent:	chute

Des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés au cours des traitements par la gabapentine. La causalité avec la gabapentine n'est pas élucidée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients hémodialysés suite à une insuffisance rénale en phase terminale, une myopathie accompagnée d'une augmentation des concentrations de créatine kinase a été rapportée.

Des infections respiratoires, des otites moyennes, des convulsions et des bronchites n'ont été rapportés que dans les études cliniques menées chez les enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment.

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 AFMPS – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou ou via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Il n'a pas été observé de toxicité aiguë menaçant le pronostic vital dans les cas de surdosage en gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage sont les suivants: étourdissements, vision double, troubles de l'élocution, somnolence, perte de connaissance, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients ont récupéré complètement avec un traitement de soutien. A des doses supérieures, la réduction de l'absorption de la gabapentine au cours du surdosage pourrait limiter l'absorption du médicament et minimiser ainsi la toxicité due au surdosage.

Des surdosages de gabapentine, en particulier en association avec d'autres dépresseurs du SNC peut entraîner un coma.

La gabapentine peut être éliminée par hémodialyse, mais l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, l'hémodialyse peut être indiquée.

Il n'a pas été identifié de dose orale létale de gabapentine chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux ont été les suivants: ataxie, difficulté respiratoire, ptosis, hypoactivité ou 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 plusieurs modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède pas d'affinité pour les récepteurs GABAA ou GABAB ni ne modifie 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 il est supposé que la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait jouer un rôle dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal.

Le test d'un large échantillon ne suggère pas d'autres cibles du médicament que la sous-unité $\alpha 2\delta$.

Les données de plusieurs modèles précliniques indiquent que l'activité pharmacologique de la gabapentine peut être médiée via la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ par une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans des régions du système nerveux central. Cette activité peut être à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine concernant ses effets anticonvulsivants chez l'homme reste à établir.

La gabapentine s'avère également efficace dans plusieurs modèles animaux précliniques de douleur. La liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ est supposée entraîner plusieurs actions différentes susceptibles d'être à l'origine de l'activité analgésique dans des modèles animaux. L'activité analgésique de la gabapentine peut s'exercer dans la moelle épinière ainsi que dans les centres cérébraux supérieurs par le biais d'interactions avec des voies inhibitrices descendantes de la douleur. La pertinence de ces propriétés précliniques pour l'action clinique chez l'homme est inconnue.

Efficacité et sécurité cliniques

Une étude clinique dans le traitement des épilepsies partielles en association à d'autres traitements, chez des enfants âgés de 3 à 12 ans, a montré une différence numérique, mais non statistiquement significative, des taux de répondeurs à 50% en faveur du groupe gabapentine comparativement au placebo. Des analyses post-hoc supplémentaires des taux de répondeurs en fonction de l'âge n'ont pas révélé d'effet

statistiquement significatif de l'âge, en tant que variable continue ou dichotomique (tranches d'âge de 3 à 5 ans et de 6 à 12 ans).

Les données de cette analyse post-hoc supplémentaire sont résumées dans le Tableau 3 ci-dessous:

Tableau 3			
Réponse ($\geq 50\%$ d'amélioration) selon le Traitement et l'Age de la Population IDTM*			
Catégorie d'Age	Placebo	Gabapentine	P-Value
<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 en intention de traiter modifiée a été définie comme l'ensemble des patients randomisés vers le médicament de l'étude qui disposaient également d'un relevé des crises évaluables sur 28 jours tant en prétraitement que durant le traitement en double aveugle.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après une administration orale, les concentrations plasmatiques de la gabapentine atteignent leur pic en 2 à 3 heures. La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine a tendance à diminuer avec l'augmentation de la dose. La biodisponibilité absolue d'une gélule à 300 mg est d'environ 60%. L'alimentation, y compris une alimentation riche en lipides, n'a aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine ne sont pas affectés par des administrations répétées. Bien que les concentrations plasmatiques de gabapentine aient été généralement comprises entre 2 µg/ml et 20 µg/ml lors des études cliniques, de telles concentrations n'ont pas été prédictives de la sécurité ou de l'efficacité. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4

Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (CV, %) à l'état d'équilibre de la gabapentine 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} (µg/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) µg·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 au C_{max}

t_{1/2} = Demi-vie d'élimination

ASC(0-8) = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre 0 à 8 heures après la prise de dose

Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 heures après la prise de dose

ND = Non disponible

Distribution

La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est de 57,7 litres. Chez les patients épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été voisines de 20% des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre correspondantes. La gabapentine passe dans le lait maternel des femmes qui allaitent.

Biotransformation

Aucune donnée ne montre que la gabapentine est métabolisée chez l'homme. La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments.

Élimination

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

Chez les patients âgés et chez les insuffisants rénaux, la clairance plasmatique de la gabapentine est réduite. La constante d'élimination, la clairance plasmatique et la clairance rénale de la gabapentine sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

La gabapentine peut être éliminée du plasma par hémodialyse. Un ajustement posologique est recommandé chez les insuffisants rénaux et chez les hémodialisés (voir rubrique 4.2).

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine chez l'enfant ont été déterminés chez 50 sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans. D'une manière générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants âgés >5 ans sont similaires à celles des adultes exprimées en mg/kg. Dans une étude pharmacocinétique chez 24 personnes pédiatriques saines âgées de 1 mois à 48 mois, une exposition de 30 % approximativement plus faible (ASC), une C_{max} plus faible et une clairance par kg de poids corporel plus élevée ont été observées par rapport aux données disponibles rapportées chez les enfants âgés de plus de 5 ans.

Linéarité/non-linéarité

La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui confère une non-linéarité aux paramètres pharmacocinétiques, y compris des paramètres de biodisponibilité (F), p.ex. $Ae\%$, CL/F , Vd/F . La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que CLr et $t_{1/2}$) est mieux décrite par une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre sont prévisibles d'après les données en administration unique.

5.3 Données de sécurité précliniques

Cancérogenèse

La gabapentine a été administrée dans l'alimentation à des souris à des doses de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes chez les rats traités par 2000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez les sujets traités par 3600 mg/jour. Les tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles sont des tumeurs malignes de faible grade, elles n'ont pas affecté la survie, n'ont pas métastasé ou envahi les tissus adjacents et elles ont été similaires à celles observées chez les témoins concurrents. La pertinence de ces tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles pour le risque cancérigène chez l'humain n'est pas élucidée.

Mutagenèse

La gabapentine n'a pas montré de potentiel génotoxique. Elle n'a pas été mutagène *in vitro* dans les essais standards utilisant des cellules bactériennes ou de mammifères. La gabapentine n'a pas induit d'aberrations chromosomiques dans des cellules de mammifères *in vitro* ou *in vivo* et n'a pas induit de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de hamsters.

Altération de la fertilité

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ cinq fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m² de surface corporelle).

Tératogenèse

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations, par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²).

La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance fœtale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse et chez des rates ayant reçu 500, 1000 ou 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Aucun effet n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ 1/2 de la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²).

Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose a été observée chez des rats traités par 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses représentent également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales postimplantatoires a été observée à des doses de 60, 300 et 1500 mg/kg/jour administrées au cours de l'organogenèse. Ces doses représentent environ 1/4 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule:

Lactose
Amidon de maïs
Talc

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

De plus, dans Gabapentine EG 300 mg gélules:

Oxyde de fer jaune (E 172)

De plus, dans Gabapentine EG 400 mg gélules:

Résumé des caractéristiques du produit

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC/Alu: 3 ans

Flacon HDPE: 3 ans

Durée de conservation après ouverture:

Flacon HDPE: 12 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Flacon HDPE: Conserver le flacon soigneusement fermé.

Plaquette en PVC/Alu: A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Alu ou flacon HDPE muni d'un opercule en PP.

Le joint d'étanchéité de l'opercule du flacon est fabriqué à base de caoutchouc polystyrène recouvert d'un côté par une cire EVA, adhésive et sensible à la pression.

Conditionnements:

Plaquette en PVC/Alu:

5, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 42, 50, 56, 60, 70, 84, 90, 98, 100, 112, 120, 140, 150, 200 (2 x 100), 210, 250, 300, 400, 500, 1000 gélules.

En emballage hospitalier uniquement: 500 (5 x 100), 1000 (10 x 100) gélules.

Dose unitaire: 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 gélule.

Flacon HDPE:

50, 100, 250 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 MARCHE

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22

1020 Bruxelles

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

Gabapentine EG 100 mg gélules (plaquette):	BE268003
Gabapentine EG 100 mg gélules (flacon):	BE268021
Gabapentine EG 300 mg gélules (plaquette):	BE268046
Gabapentine EG 300 mg gélules (flacon):	BE268064
Gabapentine EG 400 mg gélules (plaquette):	BE268082
Gabapentine EG 400 mg gélules (flacon):	BE268107

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

Date de première autorisation: 11/10/2004.

Date de dernier renouvellement: 05/08/2009.

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

Date d'approbation du texte: 06/2024.

Date de mise à jour du texte: 03/2024.