

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gabapentine Viatris 100 mg gélules
Gabapentine Viatris 300 mg gélules
Gabapentine Viatris 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.

Excipient à effet notoire:

Chaque gélule de 100 mg contient 22,5 mg de lactose (sous forme anhydre).
Chaque gélule de 300 mg contient 67,5 mg de lactose (sous forme anhydre).
Chaque gélule de 400 mg contient 90,0 mg de lactose (sous forme anhydre).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule de gélatine (taille 3), présentant un corps et une coiffe en blanc opaque, remplie d'une poudre blanche.

Gélule de gélatine (taille 1), présentant un corps et une coiffe en jaune, remplie d'une poudre blanche.
Gélule de gélatine (taille 0), présentant un corps et une coiffe en orange opaque, remplie d'une poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Épilepsie

La gabapentine est indiquée comme traitement d'appoint dans le traitement des crises d'épilepsie partielles avec et sans généralisation secondaire, chez les adultes et les enfants de 6 ans et plus (voir rubrique 5.1).

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

Traitement des douleurs neuropathiques périphériques

La gabapentine est indiquée pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telle 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, il est recommandé de suivre le schéma posologique présenté au tableau 1 ci-dessous lors de l'instauration du traitement chez les adultes et adolescents de 12 ans et plus. Des instructions posologiques s'appliquant aux enfants de moins de 12 ans sont fournies dans un chapitre séparé 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 aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par gabapentine doit être arrêté, il est recommandé de l'arrêter de manière progressive, sur une durée d'au moins 1 semaine, quelle que soit l'indication.

Épilepsie

L'épilepsie nécessite habituellement un traitement à long terme. La posologie est déterminée par le médecin traitant selon la tolérance et l'efficacité individuelles. Si le clinicien estime qu'une réduction posologique, un arrêt ou un remplacement par un autre médicament est nécessaire, ces modifications doivent se faire progressivement, sur une période d'au moins une semaine.

Adultes et adolescents :

Dans les essais cliniques, la fourchette posologique efficace était comprise entre 900 et 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré en titrant la dose conformément au Tableau 1, ou en administrant 300 mg trois fois par jour (3x/j) au Jour 1. Après quoi, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2 à 3 jours, jusqu'à obtenir une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la gabapentine peut s'avérer nécessaire chez certains patients. Le délai minimal pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine ; ce délai est de 2 semaines pour atteindre une dose de 2400 mg/jour, et de 3 semaines pour atteindre une dose de 3600 mg/jour. Dans les études cliniques ouvertes de longue durée, des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées. La dose quotidienne totale doit être fractionnée en trois doses individuelles. Par ailleurs, le laps de temps maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures, afin de prévenir la récurrence de convulsions.

Enfants âgés de 6 ans et plus :

La posologie initiale doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour, et la dose efficace est atteinte en augmentant la dose sur une durée d'environ trois jours. Chez les enfants âgés de 6 ans et plus, la dose efficace de gabapentine est comprise entre 25 et 35 mg/kg/jour. Dans une étude clinique de longue durée, des posologies pouvant atteindre 50 mg/kg/jour ont été bien tolérées. La dose quotidienne totale doit être fractionnée en trois doses individuelles, et le laps de temps maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de gabapentine pour assurer un traitement optimal par la gabapentine. En outre, la gabapentine peut être administrée en association avec d'autres antiépileptiques sans craindre une modification de la concentration plasmatique de gabapentine ou de la concentration sérique d'autres antiépileptiques.

Douleurs neuropathiques périphériques

Adultes

Le traitement peut être instauré en titrant la dose conformément au Tableau 1. En variante, on peut administrer la dose initiale de 900 mg/jour en fractionnant cette dose en trois prises égales. Après quoi, en fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2 à 3 jours, jusqu'à obtenir une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la gabapentine peut s'avérer nécessaire chez certains patients. Le délai minimal pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine ; ce délai est de 2 semaines pour atteindre une dose de 2400 mg/jour, et de 3 semaines pour atteindre une dose de 3600 mg/jour.

Dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie post-herpétique, l'efficacité et la tolérance n'ont pas été étudiées dans les études cliniques sur des périodes de traitement de plus de 5 mois. Si un patient nécessite un traitement plus de 5 mois pour traiter la douleur neuropathique périphérique, le médecin traitant doit évaluer l'état clinique du patient et déterminer si un traitement complémentaire est indiqué.

Instructions pour tous les types d'indication

Chez patients en mauvaise santé générale, par exemple présentant un faible poids corporel, ayant subi une greffe d'organe, etc., la dose doit être augmentée plus lentement, soit en utilisant des dosages plus faibles, soit en respectant des intervalles plus longs entre les augmentations de dose.

Utilisation chez les patients âgés (plus de 65 ans)

Une adaptation posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés en raison du déclin de la fonction rénale avec l'âge (voir Tableau 2). Les cas de somnolence, d'œdème périphérique et d'asthénie peuvent être plus fréquemment observés chez les patients âgés.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Une adaptation posologique est recommandée chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale tels que décrits dans le Tableau 2 et/ou chez les patients sous hémodialyse. La gabapentine peut être utilisée pour appliquer les recommandations concernant les patients présentant une insuffisance rénale.

TABLEAU 2	
POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE SUR LA BASE DE 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 sous forme de trois doses séparées. Des doses réduites sont prévues pour les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 79 ml/min).

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

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

Utilisation chez les patients sous hémodialyse

Pour les patients anuriques sous hémodialyse n'ayant jamais reçu de gabapentine, une dose d'attaque de 300 à 400 mg est recommandée, suivie de 200 à 300 mg de gabapentine après chaque période de 4 heures d'hémodialyse. Les jours sans dialyse, aucun traitement par la gabapentine ne doit être administré.

Chez les patients insuffisants rénaux sous hémodialyse, la dose d'entretien de gabapentine doit être basée sur les recommandations posologiques précisées au Tableau 2. Outre cette dose d'entretien, on recommande l'administration d'une dose supplémentaire de 200 à 300 mg après chaque période de 4 heures d'hémodialyse.

Mode d'administration

Voie orale.

La gabapentine peut être administrée avec ou sans nourriture et la gélule doit être avalée entière, avec une quantité suffisante de liquide (p.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.

Idées et comportement suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo, évaluant l'utilisation d'antiépileptiques, a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme sous-jacent à ce risque n'a pas été établi. 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 aux personnes s'occupant des patients) de consulter un médecin en cas d'apparition de tout signe d'idées ou de comportement suicidaires. 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 pendant le traitement par la gabapentine, il y a lieu d'envisager l'arrêt de la gabapentine (voir rubrique 4.8).

Crises convulsives

Bien qu'il n'existe aucune preuve d'un effet rebond avec la gabapentine, l'arrêt brutal de l'administration d'anticonvulsivants chez les patients épileptiques peut provoquer un état de mal épileptique (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres antiépileptiques, la gabapentine peut accroître la fréquence des crises chez certains patients ou induire l'apparition de nouveaux types de crises.

Comme avec d'autres antiépileptiques, les tentatives visant à arrêter les antiépileptiques concomitants lors du traitement de patients réfractaires prenant plus d'un antiépileptique, et ce en vue d'instaurer une monothérapie à base de gabapentine, connaissent un faible taux de succès.

La gabapentine est généralement considérée comme inefficace dans les crises généralisées primaires telles que les absences, et pourrait même aggraver ces crises chez certains patients. Dès lors, la gabapentine doit être utilisée avec prudence chez les patients souffrant de crises mixtes comportant des absences.

Étourdissements, somnolence, perte de conscience, confusion et altération des capacités mentales

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et à une somnolence, qui pourraient augmenter l'incidence de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Des cas de perte de conscience, de confusion et d'altération des capacités mentales ont également été rapportés après la mise sur le marché. Par conséquent, les patients doivent être invités à la prudence tant qu'ils ne connaissent pas les effets potentiels du médicament.

Utilisation concomitante avec des opioïdes et d'autres dépresseurs du SNC

Les patients nécessitant un traitement concomitant avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont les opioïdes, doivent faire l'objet d'une surveillance attentive afin de déceler tout signe de dépression du système nerveux central (SNC), comme une somnolence, une sédation et une dépression du système respiratoire. Les patients traités de manière concomitante par gabapentine et morphine peuvent présenter des concentrations élevées en gabapentine. La dose de gabapentine ou le traitement concomitant avec des dépresseurs du SNC, dont les opioïdes, doit être réduit(e) de manière appropriée (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 (65 ans et plus)

Aucune étude systématique n'a été menée avec gabapentine chez les patients de 65 ans ou plus. Dans une étude en double insu menée auprès de patients souffrant de douleur neuropathique, des cas de somnolence, d'œdème périphérique et d'asthénie ont été observés selon un pourcentage légèrement plus élevé chez les patients de 65 ans et plus que chez les patients plus jeunes. Outre ces observations, les recherches cliniques menées dans ce groupe d'âge indiquent que le profil d'événements indésirables ne différerait pas de celui observé chez les patients plus jeunes.

Population pédiatrique

Les effets du traitement à long terme (plus de 36 semaines) par la gabapentine 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 liés à 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.

Examens de laboratoire

Des résultats faussement positifs peuvent être obtenus lors de la détermination semi-quantitative des protéines urinaires totales avec les tests de bandelettes réactives. Dès lors, il est recommandé de contrôler un résultat positif par bandelette réactive en utilisant des méthodes basées sur un principe analytique différent, telles que la méthode de Biuret, la méthode turbidimétrique ou les méthodes de liaison du colorant, ou d'utiliser ces méthodes alternatives dès le départ.

Excipients

Ce médicament contient du lactose et de sodium.

Les patients présentant les troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase totale ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium 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 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 menée sur des volontaires en bonne santé (N=12), lorsqu'une gélule de morphine de 60 mg à libération contrôlée était administrée 2 heures avant une gélule de gabapentine de 600 mg, l'AUC moyenne de gabapentine augmentait de 44 % par rapport à la gabapentine administrée sans morphine préalable. Les patients qui nécessitent un traitement concomitant par opioïdes doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'identifier tout signe de dépression du SNC tel qu'une somnolence, une sédation et une dépression respiratoire et la dose de gabapentine ou d'opioïdes doit être réduite de manière adéquate.

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

À l'état d'équilibre, la pharmacocinétique de la gabapentine est comparable chez les sujets en bonne santé et chez les patients épileptiques prenant ces médicaments antiépileptiques.

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

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

La faible diminution de l'excrétion rénale de gabapentine, qui a été constatée lors de l'administration simultanée de cimétidine, n'a en principe aucune conséquence clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risques liés 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.

Risques liés à la gabapentine

La gabapentine traverse le placenta humain.

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.

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.

Allaitement

La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'effet sur l'enfant allaité n'est pas connu, la prudence est de mise lorsque la gabapentine est administrée à une mère qui allaite. La gabapentine ne doit être administrée à des femmes qui allaitent que lorsque les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité lors des études menées chez l'animal (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 négligeable ou modéré sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La gabapentine exerce une action sur le système nerveux central et peut provoquer une somnolence, des étourdissements et d'autres symptômes analogues. Même s'ils sont seulement d'intensité légère à modérée, ces effets indésirables peuvent représenter un danger pour le patient qui conduit un véhicule ou qui manipule des machines, en particulier au début du traitement et après une augmentation posologique.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques portant sur l'épilepsie (traitement d'appoint et monothérapie) et la douleur neuropathique sont présentés sous forme de liste unique ci-dessous et répertoriés par classe et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($\square 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans le cadre d'études cliniques, il lui a été attribué la fréquence la plus élevée rapportée.

Les réactions supplémentaires, déclarées durant l'expérience post-commercialisation, sont reprises sous la '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.

Infections et infestations

Très fréquent : infection virale

Fréquent : pneumonie, infection respiratoire, infection des voies urinaires, infection, otite moyenne

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : leucopénie

Fréquence indéterminée : thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions allergiques (p.ex. urticaire)

Fréquence indéterminée : syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, une réaction systémique au tableau clinique variable, pouvant comprendre fièvre, rash, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie et parfois d'autres signes et symptômes, anaphylaxie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : anorexie, augmentation de l'appétit

Peu fréquent : hyperglycémie (le plus souvent chez les patients diabétiques)

Rare : hypoglycémie (le plus souvent chez les patients diabétiques)

Fréquence indéterminée : hyponatrémie

Affections psychiatriques

Fréquent : hostilité, confusion et instabilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, troubles de la pensée

Peu fréquent : agitation

Fréquence indéterminée : idées suicidaires, hallucinations, dépendance au médicament

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence, étourdissements, ataxie

Fréquent : convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblements, insomnies, maux de tête, sensations telles que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes

Peu fréquent : hypokinésie, altération des capacités mentales

Rare : perte de conscience

Fréquence indéterminée : autres troubles du mouvement (p.ex. choréo-athétose, dyskinésie, dystonie)

Affections oculaires

Fréquent : troubles de la vision tels qu'amblyopie, diplopie

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges

Fréquence indéterminée : acouphène

Affections cardiaques

Peu fréquent : palpitations

Affections vasculaires

Fréquent : hypertension, 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, généralement décrit comme des hématomes résultant d'un traumatisme physique, éruption cutanée, prurit, acné

Fréquence indéterminée : syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, angioœdème, érythème polymorphe, alopecie, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgies, myalgies, douleurs rachidiennes, contractions musculaires

Fréquence indéterminée : rhabdomyolyse, myoclonie

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquence indéterminée : incontinence, insuffisance rénale aiguë

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : impuissance

Fréquence indéterminée : hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonction sexuelle (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 démarche, asthénie, douleur, malaise, symptômes grippaux

Peu fréquent : œdème généralisé, chutes

Fréquence indéterminée : réactions de sevrage*, douleur thoracique. Des cas de morts subites inexpliquées ont été rapportés, mais aucun lien de causalité n'a été établi avec le traitement par la gabapentine.

Investigations

Fréquent : diminution du nombre de globules blancs, prise de poids

Peu fréquent : élévation des paramètres de la fonction hépatique (SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et bilirubine)

Fréquence indéterminée : augmentation de la créatine phosphokinase

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

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 dans le cadre de traitements par la gabapentine. Le lien de causalité avec la gabapentine n'a pas été établi avec certitude (voir rubrique 4.4).

Des cas d'élévation des taux de créatine kinase ont été signalés chez des patients sous hémodialyse pour insuffisance rénale terminale.

Des cas d'infections des voies respiratoires, d'otite moyenne, de convulsions et de bronchite n'ont été rapportés que dans le cadre d'études cliniques menées chez l'enfant. Par ailleurs, dans des études cliniques menées chez l'enfant, un comportement agressif et des hyperkinésies ont été fréquemment rapportés.

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

e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Aucune toxicité aiguë menaçant le pronostic vital n'a été observée avec un surdosage de gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage incluaient : étourdissements, diplopie, dysarthrie, somnolence, perte de conscience, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients se sont complètement rétablis avec un traitement symptomatique. La diminution de l'absorption de la gabapentine à des doses élevées peut limiter l'absorption du médicament en cas de surdosage et ainsi réduire la toxicité.

Un surdosage de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, peut entraîner un coma.

Bien que la gabapentine puisse être éliminée par hémodialyse, l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. L'hémodialyse peut toutefois être indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La dose orale létale de gabapentine n'a pas pu être déterminée chez la souris et le rat, auxquels on avait administré des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les symptômes de toxicité aiguë chez les animaux comprennent : ataxie, respiration difficile, ptôsis, 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 crises dans de nombreux modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède pas d'affinité avec le récepteur GABAA ou GABAB et elle ne modifie pas le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres neurotransmetteurs du cerveau et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que cette liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait être impliquée dans les effets anticonvulsifs de la gabapentine chez les animaux. Une vaste analyse du panel ne permet pas d'envisager d'autre cible médicamenteuse que $\alpha 2\delta$.

Les éléments recueillis à partir de plusieurs modèles précliniques indiquent que l'activité pharmacologique de la gabapentine pourrait être médiée via sa liaison avec $\alpha 2\delta$ par le biais d'une réduction de la libération des neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central. Une telle activité pourrait sous-tendre l'activité anticonvulsive de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine quant aux effets anticonvulsivants chez l'homme doit encore être établie.

La gabapentine se montre également efficace dans plusieurs modèles animaux précliniques de douleur. L'on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ entraîne plusieurs actions différentes éventuellement responsables de l'activité analgésique dans les modèles animaux. Les activités analgésiques de la gabapentine peuvent se manifester au niveau de la moelle épinière de même que dans des centres du cerveau plus élevés par des interactions se produisant avec des voies descendantes inhibitrices de la douleur. La pertinence de ces propriétés précliniques quant à une éventuelle action clinique chez l'homme est inconnue.

Efficacité et sécurité cliniques

Un essai clinique examinant le traitement d'appoint des crises partielles chez des sujets pédiatriques âgés de 3 à 12 ans a montré une différence numérique mais pas statistiquement significative en termes de taux de répondeurs de 50 % en faveur du groupe gabapentine par rapport au placebo. Des analyses post-hoc complémentaires des taux de répondeurs n'ont pas révélé d'effet statistiquement significatif lié à l'âge, soit en tant que variable continue, soit en tant que variable dichotomique (groupes d'âge de 3 à 5 et de 6 à 12 ans). Les données résultant de ces analyses post-hoc complémentaires sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Réponse (amélioration $\geq 50\%$) par Traitement et par Âge - Population IDTM*			
Catégorie d'âge	Placebo	Gabapentine	Valeur 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 en intention de traiter modifiée (IDTM) a été définie comme tous les patients randomisés pour recevoir le médicament de l'étude, qui tenaient également des journaux de crises évaluables pendant 28 jours, à la fois durant la phase initiale et durant la phase en double insu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pic de concentration plasmatique de la gabapentine est atteint 2 à 3 heures après l'administration orale. La biodisponibilité de la gabapentine (fraction de dose absorbée) a tendance à diminuer à mesure que la dose augmente. La biodisponibilité absolue d'une gélule de 300 mg est d'environ 60 %. L'absorption de nourriture, y compris un régime à haute teneur en graisses, n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la gabapentine.

La pharmacocinétique de la gabapentine n'est pas affectée par l'administration répétée. Bien que lors des études cliniques, les concentrations plasmatiques de gabapentine varient généralement entre 2 microgrammes/ml et 20 microgrammes/ml, ces concentrations ne pouvaient prédire la tolérance ou l'efficacité du produit. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés au Tableau 3.

Tableau 3
Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (% écart type relatif ou ETR) de la gabapentine à l'état d'équilibre après une administration toutes les 8 heures

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)	400mg (N = 14)	800mg (N = 14)
	Moyenne % ETR	Moyenne % ETR	Moyenne % ETR
Cmax (µg/ml)	4,02 (24)	5,74 (38)	8,71 (29)
tmax (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)

Cmax = Concentrations plasmatiques maximales à l'état d'équilibre

t max = Temps pour atteindre la Cmax

t 1/2 = Demi-vie d'élimination

AUC (0-8) = Aire sous la courbe « concentration plasmatique/temps » de l'heure 0 à 8 heures après l'administration de la dose

Ae % = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines de l'heure 0 à 8 heures après l'administration de la dose

ND = Non disponible

Distribution

La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et possède un volume de distribution de 57,7 litres. Chez les patients épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalorachidien sont de l'ordre de 20 % des concentrations plasmatiques minimales correspondant à l'état d'équilibre. La gabapentine est présente dans le lait maternel de la femme qui allaite.

Biotransformation

Aucune donnée n'indique qu'il y a métabolisation de la gabapentine chez l'homme. La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases hépatiques à fonctions mixtes responsables du métabolisme des médicaments.

Élimination

La gabapentine est éliminée sous forme inchangée et exclusivement par excrétion rénale. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et se situe en moyenne entre 5 et 7 heures.

Chez les patients âgés et les patients présentant des troubles de la fonction rénale, la clairance plasmatique de la gabapentine est réduite. La constante de vitesse d'élimination de la gabapentine, la clairance plasmatique et la clairance rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

La gabapentine est éliminée du plasma par hémodialyse. Il est conseillé d'adapter la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale ou sous hémodialyse (voir rubrique 4.2)

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de la gabapentine chez l'enfant a été déterminée chez 50 sujets en bonne santé âgés de 1 mois à 12 ans. En règle générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants de plus de 5 ans sont similaires à celles observées chez les adultes lorsque l'administration est basée sur le rapport mg/kg.

Dans une étude de pharmacocinétique menée auprès de 24 sujets pédiatriques sains âgés de 1 à 48 mois, une exposition (AUC) réduite d'environ 30 %, une C_{max} inférieure et une clairance supérieure 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 dose absorbée) diminue à mesure que la dose augmente, ce qui confère une non-linéarité aux paramètres pharmacocinétiques, incluant le paramètre de biodisponibilité (F) p. ex. A_e %, CL/F , V_d/F . La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques excluant F, tels que CL_r et $t_{1/2}$) peut être décrite comme une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques stables de la gabapentine peuvent être prédites à partir de données se rapportant à une dose unique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse

La gabapentine a été administrée dans de la nourriture à des souris à raison de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour, ainsi qu'à des rats à raison de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence des tumeurs des cellules acineuses pancréatiques a été constatée uniquement chez les rats mâles à la posologie la plus élevée. Le pic de concentration plasmatique du médicament observé chez le rat avec une posologie de 2000 mg/kg/jour est 10 fois plus élevé que les concentrations plasmatiques observées chez l'homme avec une posologie de 3600 mg/jour. Les tumeurs des cellules acineuses pancréatiques mises en évidence chez les rats mâles sont des tumeurs à faible degré de malignité, qui n'influençaient pas la survie, ne métastasaient pas et n'envahissaient pas les tissus avoisinants, et étaient comparables aux tumeurs

observées chez les témoins appariés. La signification de ces tumeurs des cellules acineuses pancréatiques du rat mâle en termes de risque carcinogène chez l'homme n'est pas claire.

Mutagenèse

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

Troubles de la fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats à des doses pouvant atteindre 2000 mg/kg (soit environ cinq fois la dose quotidienne maximale recommandée chez l'homme, sur la base du rapport mg/m² de surface corporelle).

Tératogenèse

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations par rapport aux témoins dans la progéniture des souris, des rats ou des lapins à des doses pouvant atteindre respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne de 3600 mg recommandée chez l'homme (correspondant à respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme sur la base du rapport mg/m²).

La gabapentine a induit un retard de l'ossification du crâne, des vertèbres et des pattes avant et arrière chez les rongeurs, autant de troubles révélateurs d'un retard de croissance fœtal. Ces effets se sont produits chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour pendant l'organogenèse et chez des rats ayant reçu des doses de 500, 1000, ou 2000 mg/kg avant et pendant la période de conception et pendant toute la durée de la gestation. Ces doses correspondent approximativement à 1 à 5 fois la dose de 3600 mg recommandée chez l'homme, sur la base du rapport mg/m².

Aucun effet n'a été observé chez les souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose quotidienne recommandée chez l'homme sur la base du rapport mg/m²).

Une augmentation de l'incidence de l'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose a été observée chez les rats ayant reçu 2000 mg/kg/jour dans une étude de fertilité et de reproduction générale, 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude péri- et postnatale. La portée de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses correspondent également approximativement à 1 à 5 fois la dose de 3600 mg recommandée chez l'homme, sur la base du rapport mg/m².

Dans une étude tératologique menée chez le lapin, une incidence accrue de perte fœtale après implantation s'est produite à des doses de 60, 300, et 1500 mg/kg/jour chez des lapines gravides durant l'organogenèse. Ces doses correspondent approximativement à 0.3 à 8 fois la dose de 3600 mg recommandée chez l'homme, sur la base du rapport 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:

Lactose anhydre
Amidon de maïs
Talc

Gélule:

Gélatine
Laurylsulfate de sodium
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172) (seulement 300 mg et 400 mg)
Oxyde de fer rouge (E172)(seulement 400 mg).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette en PVC/Alu : 3 ans
Flacon en HDPE : 3 ans

Durée de conservation durant l'utilisation :
Flacon en HDPE : 12 semaines

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Flacon en HDPE : Conservez le flacon soigneusement fermé.
Plaquette en PVC/Alu : À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Alu ou flacon en HDPE avec bouchon en PP ou LDPE. L'opercule du bouchon en PP est en mousse de polystyrène recouverte d'un côté par un adhésif EvaWax sensible à la pression.

Présentations :

Plaquette: 10, 20, 30, 50, 90, 100, 200 (2 x 100), 250 gélules
Présentation hospitalière: 500 (5 x 100), 1000 (10 x 100) gélules
Dose unitaire: 20 x 1, 60 x 1, 100 x 1 gélules

Flacon:

50, 100, 200, 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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE265316 (100 mg plaquette) - BE265325 (100 mg flacon en HDPE)

BE265334 (300 mg plaquette) - BE265343 (300 mg flacon en HDPE)

BE265352 (400 mg plaquette) - BE265361 (400 mg flacon en HDPE)

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

28 septembre 2004 – 4 février 2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023

Date d'approbation : 06/2023