



NEURONTIN 600 mg,
Comprimé pelliculé sécable,
Boite de 50
Gabapentine

Date: 05/2018, V0.07

Marché de référence : Allemagne

Tunisie

MENTION LEGALE LONGUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Neurontin® 600 mg, comprimés pelliculés sécables

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

Neurontin 600 mg, comprimés pelliculés sécables

Comprimé pelliculé blanc de forme elliptique, avec une barre de sécabilité sur les deux faces, gravé « NT » et « 16 » sur une face

Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Epilepsie: En monothérapie (y compris en traitement de première intention) ou en association à un autre traitement antiépileptique, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans souffrant d'épilepsie partielle simple ou complexe, avec ou sans généralisation secondaire;
- Douleurs neuropathiques: Traitement des douleurs neuropathiques chez l'adulte dans le cas de la polyneuropathie diabétique et post-herpétique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un schéma de titration pour l'instauration du traitement est décrit dans le tableau 1 pour toutes les indications, et sert de préconisation 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 ce chapitre.

Tableau 1		
SCHÉMA 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

Interruption du traitement par gabapentine

Si le traitement par gabapentine doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine quelle que soit l'indication et conformément aux pratiques cliniques actuelles.

Épilepsie

L'épilepsie requiert généralement un traitement à long terme. 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 3 600 mg/jour. Le traitement peut être instauré par une titration de dose (voir Tableau 1), ou en administrant une dose de 300 mg trois fois par jour, à partir du jour 1. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, il est possible d'augmenter la dose par paliers de 300 mg/jour tous les 2 à 3 jours jusqu'à une posologie quotidienne maximale de 3 600 mg/jour de gabapentine. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut s'avérer appropriée chez certains patients. Le délai minimal pour atteindre une dose quotidienne de 1 800 mg est d'une semaine, de 2 semaines au total pour atteindre 2 400 mg et de 3 semaines au total pour atteindre 3 600 mg. Des posologies allant jusqu'à 4 800 mg/jour ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme ouvertes. 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.

Douleurs neuropathiques périphériques

Adultes

Le traitement peut être instauré par une titration de dose, (voir Tableau 1). La dose initiale peut également être de 900 mg/jour répartie en trois prises égales. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, il est possible d'augmenter la dose par paliers de 300 mg/jour tous les 2 à 3 jours jusqu'à une posologie maximale de 3 600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut s'avérer appropriée chez certains patients. Le délai minimal pour atteindre une dose de 1 800 mg est d'une semaine, de 2 semaines au total pour atteindre 2 400 mg et de 3 semaines au total pour atteindre 3 600 mg.

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 portant sur le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne douloureuses. 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.

Instructions pour toutes les indications

Chez les patients en mauvais état de santé 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.

Patients âgés (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

Chez les insuffisants rénaux et/ou chez les patients hémodialysés, un ajustement de la posologie est conseillé, tel que décrit dans le tableau 2. Il est possible d'administrer des gélules de gabapentine 100 mg aux insuffisants rénaux en respectant les recommandations posologiques.

Tableau 2

POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ LES ADULTES INSUFFISANTS RÉNAUX	
Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale ^a (mg/jour)
≥ 80	de 900 à 3 600
de 50 à 79	de 600 à 1 800
de 30 à 49	de 300 à 900
de 15 à 29	de 150 ^b à 600
< 15 ^c	de 150 ^b à 300

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

^b Une dose de 300 mg de gabapentine est administrée 1 jour sur 2, soit une dose journalière de 150 mg.

^c Chez 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 (par 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

Lors du premier traitement chez les patients anuriques hémodialysés, il est recommandé de commencer par une dose de charge de 300 à 400 mg, puis d'administrer après une hémodialyse de 4 heures une dose de gabapentine comprise entre 200 et 300 mg. La gabapentine ne devra pas être administrée les jours sans dialyse.

Chez 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 est conseillée après chaque hémodialyse de 4 heures.

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 (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

Syndrome d'hypersensibilité (syndrome DRESS, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques)

Des réactions d'hypersensibilité systémiques, graves, pouvant mettre la vie du patient en danger telles que l'éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées chez des patients sous antiépileptiques y compris la gabapentine (voir rubrique 4.8).

Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité, comme de la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présentes même si l'éruption cutanée n'est pas manifeste. Si de tels signes ou symptômes sont présents, le patient doit être examiné immédiatement. La gabapentine doit être interrompue si une étiologie alternative ne peut être déterminée pour les signes ou les symptômes.

Anaphylaxie

La gabapentine peut entraîner une anaphylaxie. Les signes et symptômes rapportés dans ces cas comprennent des difficultés respiratoires, un gonflement des lèvres, de la gorge et de la langue ainsi qu'une hypotension, qui nécessitent une prise en charge médicale d'urgence. Il convient d'informer les

patients qu'en cas d'apparition des signes ou symptômes d'anaphylaxie, ils doivent interrompre tout de suite la prise de gabapentine et consulter un médecin immédiatement (voir rubrique 4.8).

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de déclenchement de cet effet indésirable n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la gabapentine.

En conséquence, les patients doivent être surveillés pour déceler des signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Il est impératif de conseiller aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

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, sous gabapentine.

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

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

Le traitement par gabapentine entraîne des vertiges et de la somnolence, ce qui peut conduire le plus souvent à une blessure accidentelle (chute). Des effets indésirables tels que la confusion, la perte de conscience et une déficience mentale ont également été signalés après la mise sur le marché. En conséquence, il convient d'exhorter les patients à la prudence jusqu'à ce qu'ils se soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

Utilisation concomitante avec des opiacés

Les patients qui doivent être traités simultanément avec des opiacés doivent être surveillés attentivement pour détecter les signes d'affaiblissement du système nerveux central (SNC), par ex. somnolence, sédation ou dépression respiratoire. Chez les patients traités simultanément par gabapentine et morphine, une augmentation du taux de gabapentine est possible. 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 sévère. Les patients présentant une altération de la fonction respiratoire, une pathologie des voies aériennes, une neuropathie, une

insuffisance rénale, liées à la prise concomitante d'antidépresseurs agissant sur le système nerveux central et les patients âgés sont davantage sujets à ces effets indésirables graves. Le cas échéant, il convient d'adapter la posologie pour ces patients.

Patients âgés (plus de 65 ans)

Aucune étude systématique de la gabapentine n'a été conduite chez les patients de 65 ans et plus. Dans une étude en double aveugle menée chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, une somnolence, un œdème périphérique et de l'asthénie ont été observés avec un pourcentage plus élevé chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux 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 à long terme par gabapentine (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 pondérés avec les risques potentiels d'un tel traitement.

Abus et dépendance

Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés et enregistrés dans la base de données dans le cadre de la pharmacovigilance. En conséquence, il est conseillé d'évaluer étroitement les patients concernant des antécédents d'usage abusif de médicaments et de rechercher d'éventuels signes d'abus de gabapentine, par exemple un comportement de recherche de médicaments, une augmentation des doses, un développement de la tolérance.

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, effectuer une contre-vérification de ces résultats par les 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 autres méthodes.

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

La littérature comporte des signalements spontanés et des rapports de cas relatifs à des dépressions respiratoires et/ou sédations en lien avec l'utilisation de la gabapentine et des opiacés. Dans certains de ces rapports, les auteurs ont considéré cela comme étant particulièrement inquiétant pour la combinaison 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'augmentation de l'AUC moyenne de la gabapentine était de 44 % par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine. Il est donc nécessaire de surveiller étroitement les patients devant être traités simultanément avec des opiacés à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation ou dépression respiratoire et la dose de gabapentine ou d'opiacés 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.

La co-administration 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.

La co-administration de gabapentine et d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium peut réduire 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 la co-administration de cimétidine ne devrait pas avoir d'impact clinique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Le risque de malformations est augmenté d'un facteur de 2 à 3 chez les enfants 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 la monothérapie, il est donc impératif d'utiliser la monothérapie aussi souvent que possible. Des conseils avisés doivent être donnés aux femmes susceptibles d'être 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

La gabapentine traverse la barrière placentaire.

Les données concernant l'utilisation de la gabapentine chez la femme enceinte sont limitées ou inexistantes.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être 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 présente un lien causal avec la prise de gabapentine au cours de la grossesse, en raison de l'épilepsie elle-même et de la présence de médicaments antiépileptiques concomitants.

Allaitement

La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la prudence est de mise lors de l'administration de gabapentine 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 essais sur animaux 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 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. Bien qu'ils soient d'intensité légère ou modérée, ces effets indésirables pourraient être potentiellement dangereux chez les patients qui conduisent ou utilisent des machines. C'est particulièrement 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 d'organes et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$) ; 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.

Les réactions indésirables supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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.

Classe de système d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Très fréquent :	infection virale
Fréquent :	pneumonie, infection des voies respiratoires, infection des voies urinaires, autres infections, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	leucopénie
Fréquence indéterminée :	<i>thrombocytopénie</i>
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	réactions allergiques (par ex. urticaire)
Fréquence indéterminée :	<i>syndrome d'hypersensibilité (une réaction systémique à manifestations variables qui peuvent 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	
Fréquent :	anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent :	hyperglycémie (observée le plus souvent chez les diabétiques)
Rare :	hypoglycémie (observée le plus souvent chez les diabétiques)
Fréquence indéterminée :	hyponatrémie
Affections psychiatriques	
Fréquent :	agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, troubles de la pensée
Peu fréquent :	agitation
Fréquence indéterminée :	<i>hallucinations</i>
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent :	convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblements, insomnie,

	céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes
Peu fréquent :	Hypokinésie, troubles psychologiques
Rare :	Perte de conscience
Fréquence indéterminée :	<i>autres troubles du mouvement (par ex. choréoathétose, dyskinésie, dystonie)</i>
Affections oculaires	
Fréquent :	troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	vertiges
Fréquence indéterminée :	<i>acouphènes</i>
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
Fréquence indéterminée :	<i>pancréatite</i>
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée :	<i>hépatite, ictère</i>
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 cutanée, prurit, acné
Fréquence indéterminée :	<i>syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, exanthème médicamenteux avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4)</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent :	arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires
Fréquence indéterminée :	<i>rhabdomyolyse, myoclonie</i>
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée :	<i>insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire</i>
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	impuissance
Fréquence indéterminée :	<i>hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles de la fonction sexuelle (y compris des altérations de la libido, de l'éjaculation et anorgasmie)</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	fatigue, fièvre
Fréquent :	œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleurs, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent :	œdème généralisé
Fréquence indéterminée :	<i>syndrome de sevrage (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleurs, sueurs), douleur thoracique. Des morts subites inexplicables ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par gabapentine.</i>
Investigations	

Fréquent :	diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
Peu fréquent :	élévation des enzymes hépatiques SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et bilirubine
Fréquence indéterminée :	<i>augmentation de la créatinine-phosphokinase dans le sang</i>
Lésions et intoxications et complications liées aux interventions thérapeutiques	
Fréquent :	lésions accidentelles, fractures, abrasions
Peu fréquent :	Chute

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

Chez les patients hémodialysés, une myopathie associée à des taux élevés de créatinine-kinase a été rapportée en raison du stade final de l'insuffisance rénale.

Des infections des voies respiratoires, des otites moyennes, des convulsions et des bronchites n'ont été rapportées 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 de la plus haute importance. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le Centre national de Pharmacovigilance ou Sécurité du Médicament Pfizer Tunisie.

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 conscience, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients ont récupéré complètement avec un traitement de soutien. À 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 en gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, peuvent conduire à 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 8 000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux ont été les suivants : ataxie, difficultés respiratoires, ptosis, hypoactivité ou excitation.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antiépileptiques ; autres antiépileptiques
Code ATC : N03 AX 12

Mécanisme d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et évite les crises chez de nombreux modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne présente aucune affinité avec le récepteur de GABA_A ou de GABA_B et n'a aucune influence sur la métabolisation du GABA. Elle ne se lie pas aux autres récepteurs de neurotransmetteurs dans le cerveau et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une haute affinité à la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques dépendants du voltage et l'on suppose que la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait participer aux effets de la gabapentine contre les crises chez les animaux. Un vaste dépistage n'a indiqué aucune autre structure cible de la substance active en plus de $\alpha 2\delta$.

Différents modèles précliniques ont indiqué que l'activité pharmacologique de la gabapentine était provoquée par la liaison au $\alpha 2\delta$ à travers une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans des zones du système nerveux central. Une telle activité pourrait constituer la base de l'activité de la gabapentine contre les crises. La signification de ces effets de la gabapentine pour les effets anticonvulsifs chez l'homme doit encore être clarifiée.

La gabapentine est également efficace chez différents modèles animaux de douleur précliniques. On suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ a plusieurs effets différents qui pourraient être responsables de l'activité analgésique chez les modèles animaux. Les effets analgésiques de la gabapentine pourraient se produire dans la moelle épinière ainsi que dans les centres cérébraux supérieurs en raison d'interactions avec les voies descendantes d'inhibition de la douleur. La signification de ces caractéristiques précliniques pour l'effet clinique chez l'homme est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique

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 ci-dessous :

Réponse (amélioration ≥ 50 %) selon le traitement et l'âge de la population ITTM*			
Classe 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 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 de 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 $\mu\text{g/ml}$ et 20 $\mu\text{g/ml}$ 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 3.

Tableau 3

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS (% CV) À L'ÉTAT D'ÉQUILIBRE DE LA GABAPENTINE APRÈS UNE ADMINISTRATION TOUTES LES 8 HEURES

Paramètres pharmacocinétiques	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 x h/ml)	24,8 (24)	34,5 (34)	51,4 (27)
Ae% (%)	N. D.	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

AUC₍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

N. D. = 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 correspondant. La gabapentine est excrétée 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 (oxydase hépatique à fonction mixte).

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 > 5 ans sont similaires à celles des adultes exprimées en mg/kg.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 24 enfants sains âgés de 1 à 48 mois, une exposition de 30 % approximativement plus faible (AUC), 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), par 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 préclinique

Cancérogenèse

La gabapentine a été administrée dans l'alimentation à des souris à des doses de 200, 600 et 2 000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1 000 et 2 000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs cellulaires pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte. Les concentrations plasmatiques maximales de gabapentine atteintes chez les rats traités par 2 000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez les sujets traités par 3 600 mg/jour. Les tumeurs cellulaires 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 dans les groupes témoins. La pertinence de ces tumeurs cellulaires pancréatiques acineuses chez les rats mâles pour le risque cancérogène chez l'humain n'est pas élucidée.

Mutagenèse

La gabapentine n'a pas montré de potentiel génotoxique. Elle n'a pas été mutagène dans les essais standard *in vitro* utilisant des cellules bactériennes ou de mammifères. La gabapentine n'a pas induit d'aberrations chromosomiques structurales 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 2 000 mg/kg (environ 5 fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m² de surface corporelle).

Tératogénèse

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 3 600 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 1 000 ou 3 000 mg/kg/jour au cours de l'organogénèse et chez des rates ayant reçu 2 000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses représentent environ 1 à 5 fois la dose quotidienne humaine de 3 600 mg exprimée en mg/m².

Aucun effet tératogène n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ la moitié 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 2 000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1 500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1 000 et 2 000 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 3 600 mg exprimée en mg/m².

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantatoires a été observée chez des lapines gravides à des doses de 60, 300 et 1 500 mg/kg

administrées au cours de l'organogénèse. Ces doses représentent environ 0,3 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3 600 mg exprimée en mg/m². La marge de sécurité est insuffisante pour que tout risque sur l'homme soit écarté.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chaque comprimé pelliculé contient les excipients suivants : poloxamère 407 (oxyde d'éthylène et oxyde de propylène), copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium (Ph. Eur.) (végétal).
Pelliculage : opadry blanc YS-1-18111 (hydroxypropylcellulose, talc).
Agent polissant : cire de candelilla.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas stocker au-delà de 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Nature de l'emballage

Plaquettes thermoformées (blister) PVC/PE/PVDC/aluminium

Tailles d'emballages :

50 comprimés pelliculés (N1).

6.6 Précautions particulières de conservation

Pas d'exigences particulières

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. NUMERO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EN TUNISIE

Neurontin 600mg, comprimés pelliculés
sécables : 14573011

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

Date de première autorisation : 22 juillet 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

Avril 2018

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE EN TUNISIE

Liste I.

Délivré uniquement sur ordonnance.