

ANNEXE III : RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEURALGIN 300 mg gélule boîte de 90

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pour une gélule :

Gabapentine 300.000 mg

Excipient à effet notoire :

<Sans objet>

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

1/ Épilepsie :

- Traitement en monothérapie (y compris de première intention) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, présentant des crises d'épilepsie partielle simple et complexe, avec ou sans généralisation secondaire;
- Traitement en association chez l'adulte et l'enfant âgé de 3 ans et plus, présentant des crises d'épilepsie partielle simple et complexe, avec ou sans généralisation secondaire;

2/ Douleurs neuropathiques chez l'adulte :

Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Posologie

Adulte et adolescent à partir de 12 ans :

Pour toutes les indications, le traitement doit être instauré conformément au schéma posologique suivant :

Le 1^{er} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg.

Le 2^{ème} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg deux fois par jour.

A partir du 3^{ème} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg trois fois par jour.

Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur au moins une semaine quelle que soit l'indication.

Épilepsie :

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.

Adulte et adolescent de plus de 12 ans :

L'intervalle des doses efficaces se situait entre 900 et 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré conformément au schéma posologique qui a été décrit précédemment, ou par l'administration de 300 mg trois fois par jour dès le 1^{er} jour. 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. 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.

Enfant de 3 à 12 ans :

Les trois premiers jours de traitement, la dose est portée progressivement jusqu'à une dose d'entretien de 30 mg de Gabapentine/kg/j :

Le 1^{er} jour, la dose est de 10 mg de Gabapentine/kg.

Le 2^{ème} jour, la dose est de 20 mg de Gabapentine/kg.

Le 3^{ème} jour, la dose est de 30 mg de Gabapentine/kg.

Si besoin, la dose peut être portée à 40-50 mg de Gabapentine/kg/jour.

Chaque dose journalière totale doit être divisée en trois prises.

Douleurs neuropathiques des adultes :

Les trois premiers jours de traitement, la dose peut être portée progressivement à 900 mg de Gabapentine/jour selon le schéma posologique suivant :

Le 1^{er} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg.

Le 2^{ème} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg deux fois par jour.

A partir du 3^{ème} jour, prendre 1 gélule de Neuralgin 300 mg trois fois par jour.

A la place, dès le 1^{er} jour, on peut également prendre une gélule de Neuralgin 300 mg trois fois par jour, si l'intensité de la douleur l'exige.

Si nécessaire, on peut ensuite porter en une semaine la dose journalière à 1800 mg de Gabapentine.

Dans des cas isolés, une augmentation supplémentaire de la dose se justifie pour obtenir l'effet analgésique. La dose journalière ne doit pas dépasser 3600 mg. Chaque dose journalière totale doit être divisée en trois prises.

Remarque :

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 augmentée plus lentement, par l'utilisation soit de dosages plus faibles, soit d'intervalles plus longs entre les augmentations de la dose.

Chez les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine < 80 ml/mn) ou les patients soumis à une hémodialyse, les doses doivent être diminuées en conséquence et conformément au tableau suivant :

Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose quotidienne totale* (mg/jour)
>= 80	900-2400
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150**-600
< 15***	150**-300

* Répartie en trois prises par jour.

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

*** 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 (par exemple, 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.

La dose journalière doit être répartie en trois prises, avec un intervalle entre deux prises ne devant pas dépasser 12 heures.

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

Utilisation chez les patients âgés (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). Une somnolence, un oedème périphérique et une asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

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 exemple un verre d'eau).

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la gabapentine.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Si un patient développe une pancréatite aiguë sous traitement par la gabapentine, une interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée (cf Effets indésirables).

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 (cf Posologie/Mode d'administration).

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.

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 oedème 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.

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.

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.

Gélules : les gélules de Neuralgin contiennent du lactose. Les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

- 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 à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, et la dose de gabapentine ou de morphine 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 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 l'administration concomitante de cimétidine ne devrait pas avoir d'impact clinique.

4.6. Grossesse et allaitement

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

Le risque de malformations est augmenté d'un facteur de 2-3 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 (cf Sécurité préclinique). 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.

La gabapentine passe dans le lait maternel. Étant 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.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), 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 effets indésirables rapportés après commercialisation (en italique dans la liste ci-dessous) sont mentionnés 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.

Infections et infestations :

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

Affections hématologiques et du système lymphatique :

- Fréquent : leucopénie.
- Indéterminé : thrombopénie.

Affections du système immunitaire :

- Peu fréquent : réactions allergiques (par exemple urticaire).

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

- Fréquent : anorexie, augmentation de l'appétit.

Affections psychiatriques :

- Fréquent : agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée.
- Indéterminé : hallucinations.

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.
- Indéterminé : 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.

- Indéterminé : *acouphènes*.

Affections cardiaques :

- Peu fréquent : palpitations.

Affections vasculaires :

- Fréquent : hypertension artérielle, vasodilatation.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

- Fréquent : dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite.

Affections gastro-intestinales :

- Fréquent : vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence.
- Indéterminé : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

- Indéterminé : hépatite, ictère.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

- Fréquent : oedème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné.
- Indéterminé : syndrome de Stevens-Johnson, oedème de Quincke, érythème polymorphe, alopécie.

Affections musculosquelettiques et systémiques :

- Fréquent : arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.
- Indéterminé : myoclonies.

Affections du rein et des voies urinaires :

- Indéterminé : insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein :

- Fréquent : impuissance.
- Indéterminé : hypertrophie mammaire, gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

- Très fréquent : fatigue, fièvre.
- Fréquent : oedème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal.
- Peu fréquent : oedème généralisé.
- Indéterminé : syndrome de sevrage (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleur, 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 la gabapentine.

Investigations :

- Fréquent : diminution du nombre de globules blancs, prise de poids.
- Peu fréquent : élévations des enzymes hépatiques (SGOT [ASAT], SGPT [ALAT]) et de la bilirubine.
- Indéterminé : fluctuations de la glycémie chez des patients diabétiques.

Lésions et intoxications :

- Fréquent : lésions accidentelles, fracture, abrasion.

Des cas de pancréatites aiguës ont été rapportés au cours des traitements par la gabapentine. La causalité avec la gabapentine n'est pas élucidée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Chez les patients hémodialysés à cause d'une insuffisance rénale terminale, des cas de myopathie avec élévation de la créatine kinase ont été rapportés.

Des infections 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.

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, 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.

Un surdosage de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central peut occasionner 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).

Le mode d'action exact de la gabapentine n'est pas connu. La gabapentine est structurellement apparentée au neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) par sa structure, mais son mode d'action est différent de celui de plusieurs autres substances actives qui interagissent avec les synapses GABA-ergiques dont le valproate, les barbituriques, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la GABA-transaminase, les inhibiteurs de la capture du GABA, les agonistes GABA-ergiques et les précurseurs du GABA. Des études in vitro menées avec de la gabapentine radiomarquée ont permis de caractériser un nouveau site de liaison des peptides dans les tissus cérébraux du rat, dont le néocortex et l'hippocampe, pouvant intervenir dans l'activité anticonvulsivante et antalgique de la gabapentine et de ses dérivés structuraux. Le site de liaison pour la gabapentine a été identifié comme étant la sous-unité α_2 -delta des canaux calciques voltage-dépendants.

Aux concentrations cliniques adéquates, la gabapentine ne se lie pas aux récepteurs d'autres produits couramment utilisés ou à des récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs, dont les récepteurs GABA A et GABA B, les récepteurs aux benzodiazépines, au glutamate, à la glycine ou au N-méthyl-D-aspartate.

La gabapentine n'interagit pas avec les canaux sodiques in vitro et diffère ainsi de la phénytoïne et de la carbamazépine. La gabapentine réduit partiellement les réponses à l'agoniste du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans certains systèmes d'essai in vitro, mais seulement à des concentrations supérieures à 100 μ M, qui ne sont pas atteintes in vivo. La gabapentine réduit légèrement la libération des neurotransmetteurs monoamine in vitro. L'administration de gabapentine à des rats augmente le renouvellement du GABA dans plusieurs régions cérébrales d'une manière similaire à celle du valproate de sodium, bien que dans des régions différentes du cerveau. La pertinence de ces diverses actions de la gabapentine pour les effets anticonvulsivants reste à établir. Chez l'animal, la gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions consécutives à un électrochoc maximal et à des convulsivants chimiques, dont les inhibiteurs de la synthèse du GABA, et dans les modèles de crises convulsives génétiquement déterminées.

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 (≥ 50 % d'amélioration) selon le traitement et l'âge de la population ITTM*			
Classe d'âge	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
< 6 ans	4/21 (19 %)	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 3.

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (CV, %) à l'état d'équilibre de la gabapentine après administration toutes les huit 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 _½ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (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_½ : demi-vie d'élimination.

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

Ae % : pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 et 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.

Métabolisme :

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 (cf Posologie/Mode d'administration).

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, exprimées en mg/kg, chez les enfants âgés > 5 ans sont similaires à celles des adultes.

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 exemple Ae %, CL/F, Vd/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que Cl_r 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 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 cancérogène 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 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 2000 mg/kg (environ 5 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 4, 5 ou 8 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

Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc, gélule en gélatine vert/blanc N° 0.

6.2. Incompatibilités

<Sans objet>

6.3. Durée de conservation

48 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blisters thermoformés en Aluminium – PVC/PVDC transparent

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

Laboratoires PHARMAGHREB

Z.I. ARIANA AÉROPORT

BP7 – 1080 CEDEX TUNIS - TUNISIE

TEL : 00 (216) 71.940.300

FAX : 00 (216) 71.940.309

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

9013811

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

04/08/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Uniquement sur ordonnance

Tableau A (liste I)