

## **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**GABA 300, 300 mg, gélule, boîte de 50.**

**GABA 300, 300 mg, gélule, boîte de 90.**

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Gabapentine ..... 300 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule.

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1. Indications thérapeutiques**

1/ Epilepsie :

-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 chez l'adulte.

### **4.2. Posologie et 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).

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

<b>Tableau 1</b>		
<b>SCHEMA POSOLOGIQUE - TITRATION INITIALE</b>		
<b>Jour 1</b>	<b>Jour 2</b>	<b>Jour 3</b>
300 mg une fois par jour	300 mg deux fois par jour	300 mg trois fois par jour

### **Arrêt de la gabapentine**

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

### **Epilepsie**

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

#### **Adultes et adolescents**

Dans les essais cliniques, l'intervalle des doses efficaces se situait entre 900 et 3600 mg/jour. Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1, ou par l'administration de 300 mg trois fois par jour (TID) au Jour 1. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3.600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3600 mg/jour il est de 3 semaines au total. Des posologies allant jusqu'à 4800 mg/jour ont été bien tolérées dans les études cliniques à long terme en ouvert. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximal entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures afin d'éviter la recrudescence des convulsions.

#### **Enfants à partir de 6 ans**

La dose initiale doit être comprise entre 10 et 15 mg/kg/jour et la dose efficace est atteinte par titration croissante sur une période d'environ trois jours. La dose efficace de gabapentine chez l'enfant à partir de 6 ans est de 25 à 35 mg/kg/jour. Des posologies allant jusqu'à 50 mg/kg/jour ont été bien tolérées dans une étude clinique à long terme. La dose quotidienne totale doit être répartie en trois prises et l'intervalle maximum entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

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

des concentrations plasmatiques de gabapentine ou des concentrations sériques des autres médicaments antiépileptiques.

### **Douleurs neuropathiques périphériques**

#### *Adultes*

Le traitement peut être instauré par une titration de dose, telle que décrite dans le tableau 1. La dose initiale peut autrement être de 900 mg/jour répartie en trois prises égales. Par la suite, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée par paliers de 300 mg/jour tous les 2-3 jours jusqu'à une dose maximale de 3600 mg/jour. Une titration plus lente de la posologie de gabapentine peut être appropriée chez certains patients. Le délai minimum pour atteindre une dose de 1800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3600 mg/jour il est de 3 semaines au total.

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

### **Instruction pour toutes les indications**

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

### **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 2). Une somnolence, un œdème périphérique et une asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

### **Utilisation chez les insuffisants rénaux**

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

**Tableau 2**

**POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE SELON LA FONCTION RENALE**

<b>Clairance de la créatinine (ml/min)</b>	<b>Dose quotidienne totale<sup>a</sup> (mg/jour)</b>
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
< 15 <sup>c</sup>	150 <sup>b</sup> -300

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

<sup>b</sup>A administrer à la dose de 300 mg un jour sur deux.

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

### **Utilisation chez les patients hémodialysés**

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

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

### **4.3. Contre-indications**

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

### **4.4. Mises en garde 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.

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.

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 œdème périphérique et de l'asthénie avec un pourcentage plus élevé chez les patients à partir de 65 ans que chez les patients plus jeunes.

Outre ces observations, les études cliniques dans ce groupe d'âge n'indiquent pas de profil d'effets indésirables différent de celui observé chez les patients plus jeunes.

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.

### **Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves et pouvant menacer le pronostic vital telles que l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportés chez des patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris la gabapentine.

Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité, comme la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent apparaître même si l'éruption cutanée n'est pas évidente. Si de tels

signes ou symptômes apparaissent, le patient doit être évalué immédiatement. La gabapentine doit être arrêtée si une autre étiologie pour les signes ou symptômes ne peut être établie.

### **Examens biologiques**

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

Les gélules de GABA300 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'anti-acides 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. 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. Etant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec prudence chez la mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

#### **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 fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); très rares ( $< 1/10\ 000$ ). 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).

*Indéterminé: syndrome d'hypersensibilité, réaction systémique avec une présentation variée qui peut inclure fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes.*

#### **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: choréo-athétose, 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 œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné.

*Indéterminé: syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques.*

#### **Affections musculo-squelettiques 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: œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal.

Peu fréquent: œdème 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.

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 rapportés que dans les études cliniques menées chez les enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment.

#### **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 déprimeurs 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  $\alpha_2$ -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<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>, 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 µM, 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:

<b>Réponse (≥ 50 % Amélioration) selon le Traitement et l'Age de la Population ITTM*</b>			
<b>Classe d'Age</b>	<b>Placebo</b>	<b>Gabapentine</b>	<b>P-Valeur</b>
< 6 ans	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 à 12 ans	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

\*La population en intention de traiter modifiée a été définie comme l'ensemble des patients randomisés vers le médicament de l'étude qui disposaient également d'un relevé des crises évaluables sur 28 jours tant en prétraitement que durant le traitement en double aveugle.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine ne sont pas affectés par des administrations répétées. Bien que les concentrations plasmatiques de gabapentine aient été généralement comprises entre 2 µg/ml et 20 µg/ml lors des études cliniques, de telles concentrations n'ont pas été prédictives de la sécurité ou de l'efficacité. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 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 <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T <sub>max</sub> (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
t <sub>1/2</sub> (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<sub>max</sub> = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

T<sub>max</sub> = Temps au C<sub>max</sub>

t<sub>1/2</sub> = Demi-vie d'élimination

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

Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 h 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.

### **Elimination**

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 hémodialysés.

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine chez l'enfant ont été déterminés chez 50 sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans. D'une manière générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants âgés > 5 ans sont similaires à celles des adultes exprimées en mg/kg.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 24 enfants sains âgés de 1 mois à 48 mois, une réduction d'environ 30 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), une réduction de la  $C_{max}$  et une augmentation de la clairance de la créatinine pondérée par la surface corporelle ont été observées en comparaison avec les données disponibles chez les enfants âgés de plus de 5 ans.

### **Linéarité/non-linéarité**

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

## **5.3.Données de sécurité 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 cancérigène chez l'humain n'est pas élucidée.

### **Mutagenèse**

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

### **Altération de la fertilité**

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ cinq fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle).

### **Tératogenèse**

La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations, par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>).

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 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/m<sup>2</sup>.

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantatoires a été observée à des doses de 60, 300 et 1.500 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/m<sup>2</sup>.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1.Liste des excipients**

Amidon de maïs pré-gélatinisé, lactose anhydre, talc.

### **6.2.Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3.Durée de conservation**

24 mois.

### **6.4.Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5.Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Blisters en PVC-PVDC / ALU.

### **6.6.Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**OPALIA PHARMA S.A (RECORDATI GROUP)**

Zone industrielle KALAAT EL ANDALOUS

2022 Ariana, Tunisie.

Tél. : (+216) 70 55 90 64  
Fax. : (+216) 70 55 90 61  
[www.opaliapharma.com.tn](http://www.opaliapharma.com.tn)

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

GABA300, 300 mg gélule, boîte de 50 : AMM N°902 403 1.

GABA300, 300 mg gélule, boîte de 90 : AMM N°902 403 2.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AMM**

##### **GABA300 300 mg gélule, boîte de 50 :**

- Première autorisation : 12 Mars 2013.
- Dernier renouvellement : *sans objet*.

##### **GABA300 300 mg gélule, boîte de 90 :**

- Première autorisation : 13 Février 2009.
- Dernier renouvellement : 13 Février 2014.

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Mars 2017.

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

#### **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A / Liste I.