

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
18 avril 2018

### *gabapentine*

**NEURONTIN 100 mg, gélule**

B/90 (CIP : 34009 337 898 6 2)

**NEURONTIN 300 mg, gélule**

B/90 (CIP : 34009 337 901 7 2)

**NEURONTIN 400 mg, gélule**

B/90 (CIP : 34009 338 014 4 1)

**NEURONTIN 600 mg, comprimé pelliculé**

B/90 (CIP : 34009 359 002 5 8)

**NEURONTIN 800 mg, comprimé pelliculé**

B/90 (CIP : 34009 359 004 8 7)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	N03AX12 (autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <b><u>Epilepsie</u></b>            La gabapentine est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans.            La gabapentine est indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.  <b><u>Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques</u></b>            La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie postzostérienne chez l'adulte. »</p>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (reconnaissance mutuelle) : NEURONTIN 100 mg, 300 mg et 400 mg : 12/10/1994 NEURONTIN 600 mg et 800 mg : 25/06/1998  Rectificatifs de l'AMM (voir annexe) datés du 12 janvier 2012, 16 et 17 juillet 2012, 3 avril 2013, 26 novembre 2013, 30 avril 2014, 18 septembre 2014, 26 mai 2015, 29 juin 2015, 15 février 2016, 21 avril 2016 concernant notamment les rubriques « 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'utilisation », « 4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction », « 4.8 Effets indésirables » et « 4.9 Surdosage ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2015 N                    Système nerveux N03                Antiépileptiques N03A              Antiépileptiques N03AX            Autres antiépileptiques N03AX12        gabapentine

## 02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 28 août 2011.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 20 janvier 2016, la Commission a considéré que le service médical rendu de NEURONTIN restait important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 Indications thérapeutiques

#### « Epilepsie

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

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

#### Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques

La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie postzostérienne chez l'adulte. »

## 03.2 Posologie

Cf. RCP

# 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

## 04.1 Efficacité

### 4.1.1 Epilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire

Le laboratoire a fourni les données d'une étude de phase IV (A0081143) randomisée ayant comparé en double aveugle l'efficacité de la gabapentine (1200 à 1800 mg/j) à la prégabaline (450 à 600 mg/j), en association à d'autres anti-épileptiques chez des patients ayant des crises d'épilepsie partielles et en échec de 2 à 5 traitements antiépileptiques. Cette étude a inclus 241 patients dans chaque groupe, parmi lesquels les trois-quarts ont terminé l'étude. Après 21 semaines de traitement dont 9 semaines de titration, la réduction moyenne de fréquence des crises standardisée sur 28 jours (critère principal) n'a pas été différente entre les deux groupes (47,7 % dans le groupe prégabaline et 45,3 % dans le groupe gabapentine,  $p=0,87$ ).

Le laboratoire a également déposé les données issues d'une revue systématique de la Cochrane Collaboration ayant identifié 11 études cliniques randomisées en double aveugle avec pour objectif d'évaluer l'efficacité de la gabapentine dans l'épilepsie partielle en association à d'autres antiépileptiques<sup>1</sup>.

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 4.1.2 Douleurs neuropathiques périphériques

Le laboratoire a fourni des données issues des études suivantes :

- une métaanalyse publiée en 2015 dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité des différents traitements de la douleur neuropathique versus placebo sur la base des résultats de 229 études randomisées en double aveugle identifiées ; parmi ces 176 études, 8 études ont comparé la gabapentine au placebo<sup>2</sup> ;
- une métaanalyse publiée en 2014 dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la gabapentine à la posologie de 1800 mg/jour par rapport au placebo sur la douleur neuropathique post-zostérienne à partir des résultats de 6 études randomisées en double aveugle identifiées<sup>3</sup> ;
- deux revues systématiques de la *Cochrane Collaboration* dont l'objectif principal était pour l'une d'évaluer l'efficacité de la gabapentine sur la douleur neuropathique versus placebo (N=37 études) et pour l'autre d'évaluer l'efficacité des médicaments antiépileptiques sur la douleur neuropathique versus placebo (N=29 études sur la gabapentine parmi 91 études incluses)<sup>4,5</sup> ;

---

<sup>1</sup> Al-Bachari S, Pulman J, Hutton JL, Marson AG. Gabapentin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD001415.

<sup>2</sup> Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015;14:162-73.

<sup>3</sup> Fan H, Yu W, Zhang Q et al. Efficacy and safety of gabapentin 1800 mg treatment for post-herpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39:334-42.

<sup>4</sup> Moore RA, Wiffen PJ, Derry S et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;27:CD007938.

- une métaanalyse publiée en 2014 dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la gabapentine sur la douleur neuropathique post-zostérienne à partir des résultats de 7 études randomisées en double aveugle identifiées<sup>6</sup> ;
- une métaanalyse publiée en 2011 avec pour objectif principal d'évaluer l'efficacité de différents traitements versus placebo sur la douleur neuropathique post-zostérienne (N=12 études randomisées en double aveugle dont 2 avec la gabapentine)<sup>7</sup> ;
- une métaanalyse de comparaison indirecte ayant pour objectif de comparer l'efficacité de six antiépileptiques et antidépresseurs dans la neuropathie diabétique sur la base des données de 21 études randomisées en double aveugle contre placebo (dont 5 avec la gabapentine)<sup>8</sup> ;

L'ensemble de ces métaanalyses se basent sur un socle commun d'études cliniques randomisées et comportent des limites méthodologiques dont l'hétérogénéité des patients inclus et des durées de traitement.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

## 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance provenant des PSUR (couvrant la période du 1er mars 2013 au 1er février 2016) ainsi que d'une revue de la littérature<sup>1,2,3,4,5,6,7,8</sup> et de l'étude de phase IV (A0081143) décrite dans la rubrique « 04.1 Efficacité ».

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « 4.4 Mises et garde et précautions d'emploi » « 4.8 Effets indésirables » (cf. tableau des modifications du RCP en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

## 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité NEURONTIN a fait l'objet de 260 389 prescriptions.

Après regroupement des codes CIM-10, les douleurs neuropathiques représenteraient plus de 55 % des prescriptions.

---

<sup>5</sup> Wiffen PJ, Derry S, Moore RA et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;11:CD010567.

<sup>6</sup> Meng FY, Zhang LC, Liu Y et al. Efficacy and safety of gabapentin for treatment of postherpetic neuralgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anestesiol.* 2014;80:556-67.

<sup>7</sup> Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother.* 2011;45:1483-90.

<sup>8</sup> Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician.* 2013;16:E705-14.

## 05 STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Les données acquises de la science sur l'épilepsie et les douleurs neuropathiques ainsi que leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>9,10,11,12,13</sup>.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20/01/2016, la place de NEURONTIN dans les stratégies thérapeutiques de ces indications n'a pas été modifiée.

Il est rappelé que, selon le RCP, le risque de malformations est augmenté d'un facteur de 2 à 3 dans la descendance des mères traitées par un médicament antiépileptique en général. En l'absence de données suffisamment pertinentes sur ce risque concernant l'utilisation de la gabapentine, celle-ci 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.

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.

De plus, étant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

---

<sup>9</sup> Société française de neurologie. Recommandations de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. 2014. <http://www.sf-neuro.org/files/files/recommandations.pdf> [consulté le 07/03/2018].

<sup>10</sup> NICE. Clinical guidelines. Epilepsies : diagnosis and management. 2012. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137/resources/guidance-the-epilepsies-the-diagnosis-and-management-of-the-epilepsies-in-adults-and-children-in-primary-and-secondary-care-pdf> [consulté le 07/03/2018].

<sup>11</sup> HAS. Guide des affections longues durées. Epilepsies graves. 2007. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald\\_9\\_epilepsies\\_guide\\_medicin.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9_epilepsies_guide_medicin.pdf) [consulté le 07/03/2018].

<sup>12</sup> Martinez V et al- Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs 2010;11:3-21 ;

<sup>13</sup> NICE. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. 2013. <http://www.sfetd-douleur.org/sites/default/files/u3/docs/guidance-neuropathic-pain-pharmacological-management.pdf> [consulté le 07/03/2018].

## 06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 20 janvier 2016 n'ont pas à être modifiées.**

### 06.1 Service Médical Rendu

#### 6.1.1 Epilepsie

► En France, environ 500 000 personnes sont atteintes d'épilepsie, et dans les pays développés, on recense 40 à 70 nouveaux cas annuels pour 100 000 habitants. Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves. Les épilepsies partielles représentent environ 60% des épilepsies.

L'épilepsie est une pathologie grave altérant la qualité de vie des patients. Les crises peuvent avoir des conséquences graves et être associées à des risques d'accidents. L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► NEURONTIN est un traitement symptomatique.

► NEURONTIN est un traitement de première ou deuxième intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEURONTIN reste important dans cette indication.**

#### 6.1.2 Douleurs neuropathiques périphériques

► Les douleurs neuropathiques périphériques telles que douleurs post-zostériennes, principale complication du zona au-delà de la cicatrisation des lésions cutanées, peuvent être très invalidantes et entraîner une détérioration importante de la qualité de vie des patients.

Parmi les troubles sensitifs des neuropathies diabétiques, les douleurs constituent la plus fréquente des manifestations neurologiques. Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, ces douleurs peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

► Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► NEURONTIN est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEURONTIN reste important dans cette indication.**

## 07 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

**La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE NEURONTIN

RCP du 17 juin 2011	RCP du 10 mai 2016
<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p><b><u>Epilepsie</u></b></p> <p><del>La gabapentine</del> est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1).</p> <p><del>La gabapentine</del> est indiquée en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.</p> <p><b><u>Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques</u></b></p> <p><del>La gabapentine</del> est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.</p>	<p><b>4.1. Indications thérapeutiques</b></p> <p><b><u>Epilepsie</u></b></p> <p>NEURONTIN est indiqué en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1).</p> <p>NEURONTIN est indiqué en monothérapie dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans.</p> <p><b><u>Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques</u></b></p> <p>NEURONTIN est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.</p>
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p><del>Voie orale.</del></p> <p><del>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).</del></p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><b><u>Instruction pour toutes les indications</u></b></p> <p>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</p>	<p><b>4.2 Posologie et mode d'administration</b></p> <p><b><u>Posologie</u></b></p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><b><u>Instruction pour toutes les indications</u></b></p> <p>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</p>



<p>lentement, par l'utilisation soit de dosages plus faibles soit d'intervalles plus longs entre les augmentations de la dose.</p> <p><b><u>Utilisation chez les patients âgés (de plus de 65 ans)</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Utilisation chez les insuffisants rénaux</u></b></p> <p>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.</p> <p>[...]</p>	<p>longs entre les augmentations de la dose.</p> <p><b><u>Personnes âgées (de plus de 65 ans)</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Insuffisance rénale</u></b></p> <p>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.</p> <p>[...]</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> <p>Voie orale.</p> <p>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).</p>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p><b><u>Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)</u></b></p> <p>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 rapportées chez des patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris la gabapentine (voir rubrique 4.8).</p> <p>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.</p> <p><b><u>Anaphylaxie</u></b></p> <p>La gabapentine peut entraîner une anaphylaxie. Les signes et symptômes dans les cas rapportés comprenaient : des difficultés respiratoires, un gonflement des lèvres, de la gorge et de la langue ainsi qu'une hypotension nécessitant un traitement d'urgence. Si des signes ou symptômes d'anaphylaxie apparaissent,</p>



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 (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

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

**l'arrêt du traitement et le recours à une prise en charge immédiate doivent être indiqués au patient (voir rubrique 4.8).**

### **Idées et comportement suicidaires**

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais 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.

### **Pancréatite aiguë**

Si un patient développe une pancréatite aiguë sous traitement par la gabapentine, une interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

### **Crises d'épilepsie**

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

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

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

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

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, Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

~~Graves, pouvant menacer le pronostic vital, les réactions d'hypersensibilité systémiques 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 (voir rubrique 4.8).~~

~~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

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et de la somnolence pouvant augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes). Des cas de confusion, perte de connaissance et altération des facultés mentales ont également été rapportés après la mise sur le marché. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels de leur traitement.

#### **Utilisation concomitante d'opioïdes**

Les patients nécessitant un traitement concomitant par les opioïdes doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes de dépression du système nerveux central (SNC), tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire. Il est possible d'observer une augmentation des concentrations de gabapentine chez les patients recevant un traitement concomitant par la gabapentine et la morphine. La dose de gabapentine ou d'opioïdes doit être réduite en conséquence (voir rubrique 4.5).

#### **Personnes âgées (de plus de 65 ans)**

Aucune étude systématique de la gabapentine n'a été conduite chez les patients à partir de 65 ans. Dans une étude en double aveugle menée chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, il a été observé une somnolence, un œdème périphérique et de l'asthénie avec un pourcentage plus élevé chez les patients à partir de 65 ans que chez les patients plus jeunes.

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

#### **Population pédiatrique**

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

#### **Abus et dépendance**

Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés après commercialisation. Il conviendra d'évaluer attentivement les patients ayant des antécédents d'abus de médicaments et de les observer afin de déceler d'éventuels signes d'abus de

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 NEURONTIN 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 [texte inclus uniquement dans le RCP des gélules].~~

~~gabapentine, par exemple un comportement toxicophile, une augmentation de la dose, le développement d'une accoutumance.~~

### **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.

#### 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.

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

Des cas de dépression respiratoire et/ou de sédation associés à la prise concomitante de gabapentine et d'opioïdes ont été signalés de manière spontanée et existent également dans la littérature. Dans certains de ces cas, les auteurs considéraient que ces effets apparaissant lors de l'association entre gabapentine et opioïdes étaient particulièrement préoccupants, surtout chez les patients âgés.

Dans une étude conduite chez des volontaires sains (N = 12), lorsqu'une gélule de morphine à libération prolongée de 60 mg était administrée 2 heures avant une gélule de gabapentine de 600 mg, l'ASC moyenne de la gabapentine était augmentée de 44 % par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine. Par conséquent, il est nécessaire de surveiller étroitement les patients **ayant besoin d'un traitement concomitant par opioïdes** à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation **et dépression respiratoire**, et la dose de gabapentine ou **d'opioïdes** 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. La gabapentine ne doit pas être utilisée chez la femme enceinte sauf si le bénéfice potentiel pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus.

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

La gabapentine passe dans le lait maternel. Etant donné que l'effet chez le

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

*Risque lié à la gabapentine*

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

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

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

##### **Allaitement**

La gabapentine passe dans le lait maternel. Etant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec

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.

prudence chez la mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

**Fertilité**

Il n'y a aucun effet sur la fertilité dans les études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

#### 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.

#### 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.

*Fréquence indéterminée: thrombopénie.*

##### **Affections du système immunitaire**

Peu fréquent: réactions allergiques (par exemple urticaire).

*Fréquence indéterminée: 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), anaphylaxie (voir rubrique 4.4).*

##### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Fréquent: anorexie, augmentation de l'appétit.

*Peu fréquent: hyperglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques).*

*Rare: hypoglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques).*



### **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**

*Fréquence indéterminée: hyponatrémie.*

### **Affections psychiatriques**

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

*Fréquence indéterminée: 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, **altération des facultés mentales.**

**Rare: perte de connaissance.**

*Fréquence indéterminée: autres mouvements anormaux (par exemple: choréoathétose, dyskinésie, dystonie).*

### **Affections oculaires**

Fréquent: troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie.

### **Affections de l'oreille et du labyrinthe**

Fréquent: vertige.

*Fréquence indéterminée: acouphènes.*

### **Affections cardiaques**

Peu fréquent: palpitations.

### **Affections vasculaires**

Fréquent: hypertension artérielle, vasodilatation.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

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

### **Affections gastro-intestinales**

Fréquent: vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée,

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 (voir rubrique 4.4).*

### **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.*

douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence.

*Fréquence indéterminée: pancréatite.*

### **Affections hépatobiliaires**

*Fréquence indéterminée: hépatite, ictère.*

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Fréquent: œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné.

*Fréquence indéterminée: syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4).*

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

Fréquent: arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.

*Fréquence indéterminée: rhabdomyolyse, myoclonies.*

### **Affections du rein et des voies urinaires**

*Fréquence indéterminée: insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire.*

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquent: impuissance.

*Fréquence indéterminée: hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels (incluant modification de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie).*

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Très fréquent: fatigue, fièvre.

Fréquent: œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal.

Peu fréquent: œdème généralisé.

*Fréquence indéterminée: 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 (voir rubrique 4.4).

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.

### **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.

*Fréquence indéterminée: élévation de la créatine phosphokinase dans le sang.*

### **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures**

Fréquent: lésions accidentelles, fracture, abrasion.

*Peu fréquent: chute.*

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

Chez les patients hémodialysés 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.

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 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.

#### 4.9. Surdosage

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

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.

#### 5.1. 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~~

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Autres antiépileptiques, code ATC : N03AX12.**

##### Mécanisme d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans de nombreux modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède aucune affinité pour les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> et n'altère pas le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que la liaison à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  pourrait intervenir dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal. Le criblage sur un large panel ne suggère aucune autre cible médicamenteuse que la sous-unité  $\alpha 2\delta$ .

~~alpha2-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:

Réponse (≥ 50 % Amélioration) selon le Traitement et l'Age de la Population ITTM*			
Classe d'Age	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
< 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 preuves issues de plusieurs modèles pré-cliniques indiquent qu'il est possible que l'activité pharmacologique de la gabapentine soit médiée par la liaison à  $\alpha 2\delta$  grâce à la diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central. C'est peut-être cette activité qui est à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants reste à établir chez l'homme.

La gabapentine s'est également avérée efficace dans plusieurs modèles pré-cliniques animaux de douleur. Dans les modèles animaux, on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  se traduit par plusieurs actions différentes pouvant être responsables de cette activité analgésique. Les effets analgésiques de la gabapentine se produisent probablement dans la moelle épinière, ainsi que dans les centres supérieurs du cerveau, par le biais d'interactions avec les voies descendantes inhibitrices de la douleur. La pertinence de ces propriétés pré-cliniques sur l'action 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 (≥ 50 % Amélioration) selon le Traitement et l'Age de la Population ITTM*			
Classe d'Age	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
< 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.

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)

## 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.

RESUME DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES MOYENS (CV, %) A L'ETAT D'EQUILIBRE DE LA GABAPENTINE APRES 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)	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)	ASC (0-8) (µg.h/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47.2	(25)	34,4	(37)	Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)
<p>C<sub>max</sub> = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre</p> <p>T<sub>max</sub> = Temps au C<sub>max</sub></p> <p>t<sub>1/2</sub> = Demi-vie d'élimination</p> <p>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</p> <p>Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 h après la prise de dose</p> <p>ND = Non disponible</p> <p><b><u>Distribution</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Métabolisme</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Élimination</u></b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>La gabapentine peut être éliminée du plasma par hémodialyse. Un ajustement posologique est recommandé chez les insuffisants rénaux et chez les</p>							<p>C<sub>max</sub> = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre</p> <p>T<sub>max</sub> = Temps au C<sub>max</sub></p> <p>t<sub>1/2</sub> = Demi-vie d'élimination</p> <p>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</p> <p>Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 h après la prise de dose</p> <p>ND = Non disponible</p> <p><b><u>Distribution</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Biotransformation</u></b></p> <p>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.</p> <p><b><u>Élimination</u></b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>La gabapentine peut être éliminée du plasma par hémodialyse. Un ajustement posologique est recommandé chez les insuffisants rénaux et chez les</p>						



hémodialysés (voir rubrique 4.2).

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

#### 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

hémodialysés (voir rubrique 4.2).

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

Dans une étude pharmacocinétique 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), 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 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 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, 1.000 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

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 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 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 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

<p>également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3.600 mg exprimée en mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>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 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/m<sup>2</sup>.</p>	<p>également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>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 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/m<sup>2</sup>.</p>
<p><b>6.1. Liste des excipients</b></p> <p><b>Neurontin 100 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs et talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée et laurylsulfate de sodium, E171 (dioxyde de titane).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (carmin d'indigo)</p> <p><b>Neurontin 300 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (carmin d'indigo)</p> <p><b>Neurontin 400 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (E172).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (carmin d'indigo).</p> <p><b>Neurontin 600 mg, comprimé pelliculé</b> <u>Noyau:</u> Poloxamère 407 (oxyde d'éthylène et oxyde de propylène), copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><u>Pelliculage:</u> OPADRY blanc YS-1-18111 (talc, hydroxypropylcellulose).</p> <p><u>Agent polissant:</u> Cire de candelilla</p>	<p><b>6.1. Liste des excipients</b></p> <p><b>Neurontin 100 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs et talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée et laurylsulfate de sodium, E171 (dioxyde de titane).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (sel d'aluminium carmin d'indigo)</p> <p><b>Neurontin 300 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (sel d'aluminium carmin d'indigo)</p> <p><b>Neurontin 400 mg, gélule</b> Lactose monohydraté, amidon de maïs, talc.</p> <p><u>Composition de l'enveloppe de la gélule (corps et tête):</u> gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge (E172).</p> <p>L'encre d'impression utilisée contient de la gomme laque, du E171 (dioxyde de titane) et du E132 (sel d'aluminium carmin d'indigo).</p> <p><b>Neurontin 600 mg, comprimé pelliculé</b> <u>Noyau:</u> Poloxamère 407 (oxyde d'éthylène et oxyde de propylène), copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><u>Pelliculage:</u> OPADRY blanc YS-1-18111 (talc, hydroxypropylcellulose).</p> <p><u>Agent polissant:</u> Cire de candelilla</p>

<p><u>Encre d'impression</u>: Encre noire S-1-17823 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir (E172), alcool n-butylique, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, alcool isopropylique).</p> <p><b>Neurontin 800 mg, comprimé pelliculé</b></p> <p><u>Noyau</u>: poloxamère 407, copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><u>Pelliculage</u>: OPADRY blanc YS-1-18111 (talc, hydroxypropylcellulose, eau purifiée), cire de candelilla.</p> <p><u>Encre d'impression</u>: Opacode orange WB NS-78-13026 (eau purifiée, oxyde de fer jaune (E172), propylèneglycol, méthanol, hypromellose (E464), oxyde de fer rouge (E172), alcool isopropylique).</p>	<p><u>Encre d'impression</u>: Encre noire S-1-17823 (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir (E172), alcool n-butylique, propylène glycol, hydroxyde d'ammonium, alcool isopropylique).</p> <p><b>Neurontin 800 mg, comprimé pelliculé</b></p> <p><u>Noyau</u>: poloxamère 407, copovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium.</p> <p><u>Pelliculage</u>: OPADRY blanc YS-1-18111 (talc, hydroxypropylcellulose, eau purifiée), cire de candelilla.</p> <p><u>Encre d'impression</u>: Opacode orange WB NS-78-13026 (eau purifiée, oxyde de fer jaune (E172), propylèneglycol, méthanol, hypromellose (E464), oxyde de fer rouge (E172), alcool isopropylique).</p>