

Gabatrex®

gabapentin

POUR LA PREMIERE
FOIS EN ALGERIE

DZ/GAB/01/10-13

Une nouvelle **solution** ... pour **soulager** différemment

 **HIKMA
NEUROSCIENCE**


HIKMA
QUALITY

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Dénomination Commune Internationale : Gabapentine Spécialité : GABATREX Forme galénique : gélules Dosage: 300mg / 400mg Administration : voie orale

Composition	Unitaire (mg)		Nature
	300mg	400mg	
Gabapentine	300	400	Principe actif
Amidon de maïs	30	40	Excipient
Talc	30	40	Excipient
TOTAL	360	480	-

par voie orale. La dose est déterminée par le médecin traitant en fonction de la tolérance individuelle et de l'effet. **3. DONNEES CLINIQUES: 3.1 INDICATIONS:** Epilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire): -En monothérapie pour adultes et adolescents à partir de 12 ans. -En association avec un autre antiepileptique pour adultes et enfants à partir de 6 ans. Douleurs neuropathiques : traitement des douleurs neuropathiques pour adultes. **3.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Il est à noter que le Gabatrex est disponible en gélules et dosages de 300 et 400 mg de Gabapentine, utilisées

	Matin	Midi	Soir
Jour 1 (300 mg / jour)	—	—	1 gélule Gabatrex 300 mg
Jour 2 (600 mg / jour)	1 gélule Gabatrex 300 mg	—	1 gélule Gabatrex 300 mg
Jour 3 (900 mg / jour)	1 gélule Gabatrex 300 mg	1 gélule Gabatrex 300 mg	1 gélule Gabatrex 300 mg

Il est possible de commencer dès le premier jour avec 900 mg de Gabapentine par jour. Après, la dose peut être augmentée à 1800 mg de Gabapentine en une semaine, ensuite à un maximum de 3600 mg de Gabapentine si nécessaire. Le total de la dose prise quotidiennement doit être divisé en 3 doses individuelles égales. En association pour enfants entre 6 et 12 ans, Dose initiale et dose d'entretien: Le traitement est commencé avec Gabatrex 300 mg capsules. Durant les 3 premiers jours du traitement, on peut augmenter graduellement la dose à 900 mg de Gabapentine par jour, en suivant le programme de dosage suivant :

Posologie de Gabapentine en pédiatrie (6 - 12 ans):

Poids corporel de l'enfant (kg)	Dose (mg/jour)
17-25	300
26-38	600
37-50	1200
51-72	1800

Schéma:

Poids corporel de l'enfant (kg)	Dose/1er jour	Dose/2ème jour	Dose/3ème jour
17-25	200 mg	400 mg	600 mg
26-38	300 mg	600 mg	900 mg

La dose totale quotidienne doit être divisée en 3 prises séparées de 12h au maximum.

• Douleurs neuropathiques:

La posologie quotidienne de 900 mg peut être atteinte en une semaine, celle de 1200 mg en une semaine supplémentaire, soit:

Du 1^{er} au 3^e jour: 1 gélule à 300 mg. Du 4^e au 6^e jour: 1 gélule à 300 mg 2 fois par jour. Du 7^e au 13^e jour: 1 gélule à 300 mg 3 fois par jour. A partir du 14^e jour: 1 gélule à 400 mg 3 fois par jour. Si nécessaire, la dose de 1200 mg peut être atteinte en 1 semaine.

Note pour toutes les indications: Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale (élimination de la créatinine à moins de 80 ml/min) et les patients sous hémodialyse, le traitement doit être ajusté en fonction du tableau ci-après. **Dosage pour ceux qui souffrent d'insuffisance rénale:**

Élimination de la créatinine Par voie rénale (ml/min)	Dose* quotidienne totale de Gabapentine (mg par jour)
≥80	900-3600 mg
50-79	600-1800 mg
30-49	300-900 mg
15-29	150** -600 mg
<15	150** -300 mg

Pour les patients sous hémodialyse qui n'ont jamais pris de Gabatrex, une dose de 300 à 400 mg de Gabapentine est recommandée, suivie de 200 mg à 300 mg après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures. Les jours où les séances d'hémodialyse n'ont pas lieu, il ne peut y avoir de traitement au Gabatrex. **Mode et durée d'administration:** Les gélules de Gabatrex doivent être avalées entières, et avec une quantité d'eau suffisante. La prise peut s'effectuer pendant ou entre les repas. Quand l'administration se fait 3 fois par jour, il doit être observé que l'espace entre 2 doses individuelles n'exécède pas les 12 heures. Si une prise de Gabatrex ne s'est pas faite (c'est-à-dire qu'un

* divisée en 3 doses individuelles quotidiennes

** 300 mg de Gabapentine en jour sur deux

intervalle de 12 heures est passé depuis la dernière administration), il revient au médecin seul de décider si celle-ci doit être rattrapée ou non en prenant une dose additionnelle. Dans un traitement conjoint aux antiacides, Gabatrex doit être pris au minimum 2 heures après administration de l'antiacide. Ceci évite dans une large mesure une réduction de la biodisponibilité de la Gabapentine. La durée d'administration dépend des exigences cliniques. Si le traitement de Gabatrex en gélules doit être interrompu ou les doses réduites, ou si changement pour un autre médicament, cela doit être fait graduellement sur une période d'une semaine minimum, même s'il n'y a pas de phénomène de rebond connu. Dans le traitement des douleurs neuropathiques, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été testées pour des périodes de traitement excédant 5 mois. **3.3 CONTRE-INDICATIONS:** -Hypersensibilité à l'un des composants. -Patients souffrant de pancréatite aiguë. -Gabatrex n'est pas efficace durant les crises généralisées primaires, comme les absences. **3.4 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI:** A ce jour, il n'existe pas encore d'expérience clinique suffisante permettant l'utilisation du Gabatrex en monothérapie chez les enfants de moins de 12 ans. Pour les patients souffrant d'insuffisance rénale, le dosage de la Gabapentine doit être réduit. Il a été reporté des pancréatites hémorragiques sous traitement à la Gabapentine. C'est pour cela que le traitement à la Gabapentine doit être arrêté immédiatement à l'apparition du premier signe des symptômes cliniques de pancréatite (complaintes de douleurs du haut de l'abdomen persistantes, nausées et vomissements répétés). En plus d'un examen médical approfondi, les tests laboratoires appropriés doivent être faits pour la détection précoce de pancréatite. Les expériences concernant l'utilisation de la Gabapentine pendant le traitement de la pancréatite chronique ne sont pas concluantes. Il revient dans ces cas au médecin traitant de décider si le traitement au Gabatrex doit être maintenu ou retiré. Les personnes âgées: Il n'y a pas eu d'études systématiques qui ont été menées pour le traitement à la Gabapentine sur les patients de plus de 65 ans. Néanmoins, les études cliniques ne montrent pas des effets indésirables contraires à ceux observés chez les patients plus jeunes. **EFFETS SUR LA CAPACITÉ DE CONDUIRE ET D'UTILISER DES MACHINES:** Le Gabatrex agit sur le SNC et peut causer selon les sujets: sédation, étourdissements, et autres signes de dépression du SNC. Ainsi, même si le Gabatrex est pris sous prescription médicale, il peut ralentir les réflexes à un point tel que conduire une voiture, actionner des machines complexes, ou travailler dans des endroits exposés n'est pas recommandé. Ceci s'applique particulièrement au début du traitement si les doses sont amenées à augmenter, si la médication change, ou dans le cas d'interaction avec de l'alcool. **3.5 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES:** Les études sur les interactions pharmacocinétiques ont été faites sur les interactions entre la Gabapentine et phénytoïne, l'acide valproïque, carbamazépine, ou phénobarbital. Durant les essais cliniques, il n'y a pas eu de changements significatifs dans les niveaux de concentration de ces médicaments dans le sang chez les patients recevant ces médicaments dans le cadre d'un traitement antiepileptique habituel après qu'on ait ajouté l'administration de Gabapentine. Gabatrex n'a pas d'effet sur les contraceptifs oraux contenant de la norethindrone ou de l'éthinylestradiol. Néanmoins, s'il est combiné à d'autres antiepileptiques connus pour interrompre l'effet des contraceptifs oraux, il faut s'attendre à l'interruption de l'effet contraceptif. Dans un traitement conjoint aux antiacides, cela conduit à la réduction de la biodisponibilité de la Gabapentine jusqu'à 24%. Il est recommandé de prendre la Gabapentine 2 heures après la prise d'un antiacide. L'élimination rénale de la Gabapentine diminue légèrement quand elle est administrée conjointement avec la cimétidine. L'alcool ou les médicaments agissant sur le système nerveux peuvent exagérer certains effets secondaires du Gabatrex (ex: somnolence et ataxie). Note relative aux interactions avec les résultats auxquels sont parvenus les laboratoires cliniques et chimiques:

Une lecture positive énoncée peut être obtenue dans l'analyse semi quantitative du total de protéine urinaire par bandelettes réactives. Il est donc recommandé de vérifier ce résultat positif en effectuant des analyses utilisant d'autres principes analytiques telles que la méthode Biuret, les méthodes de turbidimétrie ou fixation du colorant, ou bien l'utilisation de ces méthodes alternatives dès le départ. **3.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT:** Grossesse: Le Gabatrex ne sera pas utilisé durant la grossesse à moins que son utilisation ne soit vraiment nécessaire. Allaitement: Le Gabatrex est déconseillé pendant l'allaitement car la gabapentine est excrétée dans le lait maternel.

3.7 EFFETS INDÉSIRABLES: Les effets indésirables du traitement au Gabatrex les plus fréquents sont: somnolence, fatigue, étourdissement, maux de tête, nausées, vomissements, prise de poids, nervosité, insomnie, ataxie, nystagmus, paresthésie, anorexie, asthénie, troubles visuels (amblyopie, diplopie), tremblements, dysarthrie, raisonnement anormal, amnésie, dessèchement de la bouche, dépression, et instabilité émotionnelle. Les effets indésirables suivants se sont aussi produits occasionnellement durant les études cliniques: Dyspepsie, constipation, douleur abdominale, incontinence urinaire, augmentation de l'appétit, rhinite, pharyngite, toux, myalgie, douleurs du dos, œdème du visage, des extrémités ou de tout le corps, impotence, anomalies dentaires, gingivites, prurits, leucopénie, fractures, vasodilatation et hypertension. De plus, ont été observés: des comportements excessifs et agressifs, hyperkinésie et ce chez les enfants de moins de 12 ans. La survenue d'hémorragie pancréatique a été rapportée durant le traitement à la Gabapentine. Les réactions allergiques (syndrome Stevens-Johnson et érythème polymorphe) ont été reportées dans un seul cas de traitement par la Gabapentine. **Résultats des recherches en laboratoire:** Une augmentation de l'activité de foie a été rapportée lors des tests quand il y a combinaison avec

d'autres médicaments antiépileptiques. 3.8 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. 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.

4. DONNÉES PHARMACOLOGIQUES: 4.1 PHARMACODYNAMIE: Classe pharmacothérapeutique : autres antiépileptiques (code ATC : N03AX12). Le mode d'action exact de la gabapentine n'est pas connu. La gabapentine est structurellement apparentée au neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) par sa structure, mais son mode d'action est différent de celui de plusieurs autres substances actives qui interagissent avec les synapses GABA-ergiques dont le valproate, les barbituriques, les benzodiazépines, les inhibiteurs de la GABA-transaminase, les inhibiteurs de la capture du GABA, les agonistes GABA-ergiques et les précurseurs du GABA. Des études in vitro menées avec de la gabapentine radiomarquée ont permis de caractériser un nouveau site de liaison des peptides dans les tissus cérébraux du rat, dont le néocortex et l'hippocampe, pouvant intervenir dans l'activité anticonvulsivante et antalgique de la gabapentine et de ses dérivés structuraux. Le site de liaison pour la gabapentine a été identifié comme étant la sous-unité α_1 -delta des canaux calciques voltage-dépendants. Aux concentrations cliniques adéquates, la gabapentine ne se lie pas aux récepteurs d'autres produits couramment utilisés ou à des récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs, dont les récepteurs GABA A et GABA B, les récepteurs aux benzodiazépines, au glutamate, à la glycine ou au N-méthyl-D-aspartate. La gabapentine n'interagit pas avec les canaux sodiques in vitro et diffère ainsi de la phénytoïne et de la carbamazépine. La gabapentine réduit partiellement les réponses à l'agoniste du glutamate N-méthyl-D-aspartate (NMDA) dans certains systèmes d'essai in vitro, mais seulement à des concentrations supérieures à 100 μ M, qui ne sont pas atteintes in vivo. La gabapentine réduit légèrement la libération des neurotransmetteurs monoamine in vitro. L'administration de gabapentine à des rats augmente le renouvellement du GABA dans plusieurs régions cérébrales d'une manière similaire à celle du valproate de sodium, bien que dans des régions différentes du cerveau. La pertinence de ces diverses actions de la gabapentine pour les effets anticonvulsivants reste à établir. Chez l'animal, la gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions consécutives à un électrochoc maximal et à des convulsions 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 :

Classe d'âge	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
< 6 ans	4/21 (19 %)	4/17 (23,5 %)	0,7362
6 à 12 ans	17/99 (17,2 %)	20/95 (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.

4.2 PHARMACOCINÉTIQUE: 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 μ g/ml et 20 μ g/ml lors des études cliniques, de telles concentrations n'ont pas été prédictives de la sécurité ou de l'efficacité. Les paramètres pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau 3.

Paramètres pharmacocinétiques	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		600 mg (N = 14)	
	Moyenne	% CV	Moyenne	% CV	Moyenne	% CV
C _{max} (μ g/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T _{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,8	(78)
T _{1/2} (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,8	(41)
ASC (0-8) μ g · h/ml	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae % (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} : concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre. T_{max} : temps au C_{max}. T_{1/2} : demi-vie d'élimination. ASC (0-8) : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre 0 et 8 heures après la prise de dose. Ae % : pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 et 8 heures après la prise de dose. ND : non disponible. Distribution : La gabapentine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et son volume de distribution est de 57,7 litres. Chez les patients épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été voisines de 20 % des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre correspondantes. La gabapentine passe dans le lait maternel des femmes qui allaitent. Métabolisme : Aucune donnée ne montre que la gabapentine est métabolisée chez l'homme. La gabapentine n'exerce aucun effet inducteur sur les oxydases à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments. Élimination : La gabapentine est éliminée sous forme inchangée uniquement par voie rénale. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures. Chez les patients âgés et chez les insuffisants rénaux, la clairance plasmatique de la gabapentine est réduite. La constante d'élimination, la clairance plasmatique et la clairance rénale de la gabapentine sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. La gabapentine peut être éliminée du plasma par hémodialyse. Un ajustement posologique est recommandé chez les insuffisants rénaux et chez les hémodialysés (cf Posologie/Mode d'administration). Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine chez l'enfant ont été déterminés chez 50 sujets sains âgés de 1 mois à 12 ans. D'une manière générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine, exprimées en mg/kg, chez les enfants âgés > 5 ans sont similaires à celles des adultes. Linéarité/non-linéarité : La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui confère une non-linéarité aux paramètres pharmacocinétiques, y compris des paramètres de biodisponibilité (F), par exemple Ae %, CL/F, Vo/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que Cl_r et t_{1/2}) est mieux décrite par une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre sont prévisibles d'après les données en administration unique. 4.3 SECURITE PRECLINIQUE: Cancérogénèse : 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 dans des cellules de mammifères in vitro ou in vivo et n'a pas induit de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de hamsters. Altération de la fertilité : Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ 5 fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m² de surface corporelle). Tératogénèse : La gabapentine n'a pas augmenté l'incidence de malformations, par rapport aux témoins, dans la descendance des souris, des rats ou des lapins traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement 4, 5 ou 8 fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²). La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance foetale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour au cours de l'organogénèse et chez des rats ayant reçu 500, 1000 ou 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m². Aucun effet n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²). Une augmentation de l'incidence d'hydro-urétéres et/ou d'hydronephrose a été observée chez des rats traités par 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses représentent également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m². Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales postimplantatoires a été observée à des doses de 60, 300 et 1500 mg/kg/jour administrées au cours de l'organogénèse. Ces doses représentent environ 1 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg exprimée en mg/m².

6. CONDITIONS DE CONSERVATION : Conserver à une température inférieure à 25°C. 8. PRESCRIPTION: Liste 17. PRESENTATION: GABATREX 300 : Gélules dosées à 300mg ; Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées. GABATREX 400 : Gélules dosées à 400mg ; Boîte de 50, sous plaquettes thermoformées. 8. STABILITE: Durée de vie : 24 mois. FABRICANT, CONDITIONNEUR ET DETENTEUR DE LA DE: HIKMA PHARMA ALGERIA 15, 16 Zone d'Activité Staoueli - ALGERIE