

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 janvier 2016

gabapentine

NEURONTIN 100 mg, gélule

B/90 (CIP : 34009337 898-6)

NEURONTIN 300 mg, gélule

B/90 (CIP : 34009337 901-7)

NEURONTIN 400 mg, gélule

B/90 (CIP : 34009338 014-4)

NEURONTIN 600 mg, comprimé pelliculé

B/90 (CIP : 34009359 002-5)

NEURONTIN 800 mg, comprimé pelliculé

B/90 (CIP : 34009359 004-8)

Laboratoire PFIZER

Code ATC (2015)	N03AX12 (autres antiépileptiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<u>"Epilepsie</u> 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. <u>Traitement des Douleurs Neuropathiques Périphériques</u> La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte."

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure de reconnaissance mutuelle) : NEURONTIN 100 mg, 300 mg et 400 mg : 12/10/1994 NEURONTIN 600 mg et 800 mg : 25/06/1998 Rectificatifs de RCP (cf. Annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	N N03 N03A N03AX N04AX12	Système nerveux Antiépileptiques Antiépileptiques Autres antiépileptiques gabapentine

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 28/08/2011.

Les spécialités NEURONTIN 600 mg, comprimé pelliculé, B/90 (CIP : 347 591-0) et NEURONTIN 800 mg, comprimé pelliculé, B/90 (CIP : 359 592-7) ont été abrogées.

Depuis le 18 octobre 2006, suite à une procédure européenne d'arbitrage, l'indication des spécialités « *en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire* » est restreinte aux enfants à partir de 6 ans ; l'indication dans les douleurs neuropathiques périphériques n'est plus restreinte aux douleurs post-zostériennes mais a été élargie aux « douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte ».

Les spécialités NEURONTIN 600 mg et NEURONTIN 800 mg ne sont pas remboursables chez l'enfant âgé de 6 à 12 ans.

Dans les douleurs périphériques, Neurontin n'est actuellement remboursable que dans la névralgie post-zostérienne chez l'adulte.

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 post-zostérienne chez l'adulte."

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Epilepsie

Le laboratoire a déposé les résultats d'une étude randomisée contrôlée versus placebo, en double aveugle réalisée dans l'épilepsie partielle chez des patients japonais.¹

4.1.2 Douleurs neuropathiques

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les données d'une revue Cochrane évaluant la gabapentine dans les douleurs neuropathiques chroniques².

Vingt-neuf études (3571 patients) ont évalué l'efficacité de la gabapentine aux doses de 1200 mg ou plus dans les douleurs chroniques; 78% des patients inclus dans ces études avaient une neuralgie post-herpétique, des douleurs neuropathiques diabétiques ou des douleurs neuropathiques mixtes. Une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50% est observée chez environ un tiers des patients. Les données sont insuffisantes pour effectuer des comparaisons avec les autres traitements actifs.

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

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni les données de tolérance du PSUR couvrant la période du 1^{er} mars 2010 au 28 février 2013). Le précédent rapport périodique de pharmacovigilance couvrait la période du 1^{er} avril 2008 au 28 février 2010.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP notamment dans les rubriques 4.4 Mises et garde et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables ont été réalisées. (cf. Tableau en annexe).

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel automne 2015) ces spécialités ont fait l'objet d'environ 205 534 prescriptions : douleurs sans précision (16%), polynévrite (9%), névralgie et névrite (5%), diabète sucré (5%), épilepsie (4%).

¹ Yamauchi, T., et al., Treatment of partial seizures with gabapentin: double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. **60**(4): p. 507-15.

² Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Mc Quay HJ. Gabapentine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults - The Cochrane collaboration 2011, Issue 3.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'épilepsie^{3,4,5} et les douleurs neuropathiques périphériques^{6,7,8} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis le dernier renouvellement d'inscription par la Commission le 6 juin 2007, la place de NEURONTIN dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie n'a pas été modifiée.

Les antiépileptiques tels que la prégabaline et la gabapentine sont actuellement recommandés parmi les traitements de première intention des douleurs neuropathiques périphériques, notamment des douleurs neuropathiques diabétiques et des douleurs post-zostériennes. Le choix entre la classe thérapeutique des antidépresseurs et celle des antiépileptiques est fonction du contexte, des comorbidités associées et de leur sécurité d'emploi.

05 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 6 juin 2007 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Epilepsie

- ▀ Les crises d'épilepsie sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie peut à moyen et à long termes entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.
- ▀ NEURONTIN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ NEURONTIN est un médicament de première intention ou de deuxième intention.

5.1.2 Douleurs neuropathiques

- ▀ Les douleurs neuropathiques périphériques telles que douleurs post-zostériennes, principale complication du zona au-delà de la cicatrisation des lésions cutanées, sont 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. Ces douleurs peuvent être diffuses, d'allure musculaire, d'allure névralgique survenant par paroxysmes, ou causalgiques. 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.
- ▀ NEURONTIN entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.

³ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], January 2012.

⁴ Glauser T et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):551-63.

⁵ Société française de neurologie. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Label HAS en octobre 2014.

⁶ Attal N et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology* 2010;17:1113-23.

⁷ 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 Evaluation - Diagnostic - Traitement, 2010;11:3-21.

⁸ National Institute for Clinical Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialists settings. Updated: December 2014.

- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▮ NEURONTIN est un médicament de première intention.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par NEURONTIN reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 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 les indications, posologies et durées de traitement.

RCP lors du dernier renouvellement	RCP en vigueur
3. Forme pharmaceutique Gélule. Gélule blanche, portant les mentions « Neurontin 100 mg » sur la partie supérieure et « PD » sur la partie inférieure.	3. Forme pharmaceutique Gélule NEURONTIN 100 mg, se présente sous forme de gélule blanche opaque en 2 parties, portant les mentions « NEURONTIN 100mg » et « PD » et contenant une poudre blanche à blanc cassé
4.1 Indications "Epilepsie Adulte et enfant de plus de 12 ans : traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire) - Soit en monothérapie (1^{ère} intention ou après échec d'une monothérapie antérieure), - Soit en association à un autre traitement antiépileptique Gélule à 100 mg, 300 mg ou 400 mg : Enfant à partir de 3 ans : traitement des épilepsies partielles (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire), en association à un autre traitement antiépileptique. <u>Douleurs post-zostériennes de l'adulte."</u>	4.1 Indications "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. <u>Traitement des douleurs neuropathiques périphériques</u> La gabapentine est indiquée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne chez l'adulte."
4.2 Posologie et mode d'administration Epilepsie L'épilepsie requiert généralement un traitement au long cours. La posologie est déterminée individuellement par le médecin traitant en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Si le clinicien estime qu'il est nécessaire de réduire la dose, d'arrêter le traitement ou de le substituer par un autre traitement, cela devrait être fait progressivement sur au moins une semaine.	4.2 Posologie et mode d'administration Modification 1 Ajout Arrêt de la gabapentine Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé, selon les pratiques cliniques actuelles, de le faire progressivement sur au moins une semaine quelle que soit l'indication. Modification 2 Epilepsie <i>L'épilepsie requiert généralement un traitement au long cours. La posologie est déterminée individuellement par le médecin traitant en fonction de la tolérance et de l'efficacité.</i>

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Si un patient développe une pancréatite aigue 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.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi Ajout : Des idées et des comportements 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 aigue 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 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. Examens biologiques (...) 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.	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. Ajout : 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. Ajout : <u>Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and systemic symptoms)</u> Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves et pouvant menacer le pronostic vital telles que l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportés chez des patients prenant des médicaments antiépileptiques, y compris la gabapentine (voir rubrique 4.8). Examens biologiques (...) 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.
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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans les études cliniques, la	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

fréquence la plus élevée lui était attribuée. 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. rare: thrombopénie. Affections du système immunitaire rare: réactions allergiques (par exemple urticaire). Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent: anorexie, augmentation de l'appétit. Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent: anorexie, augmentation de l'appétit. Affections psychiatriques Fréquent: agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée. rare: 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. rare: mouvements anormaux (par exemple: choréoathétose, dyskinésie,	études cliniques, la fréquence la plus élevée lui était attribuée. <i>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).</i> 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. <i>Indéterminé: thrombopénie.</i> Affections du système immunitaire Peu fréquent: réactions allergiques (par exemple urticaire). <i>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.</i> Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent: anorexie, augmentation de l'appétit. Affections psychiatriques Fréquent: agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée. <i>Indéterminé: hallucinations</i> 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.
---	---

dystonie). Affections oculaires Fréquent: troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie. Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent: vertige. rare: acouphènes. Affections cardiaques rare: palpitations. Affections vasculaires Fréquent: hypertension artérielle, vasodilatation. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent: dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite. Affections gastro-intestinales Fréquent: vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence. rare: pancréatite. Affections hépatobiliaires rare: 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. rare: syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent: arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.	Peu fréquent: hypokinésie. <i>Indéterminé: autres mouvements anormaux (par exemple: choréathétose, dyskinésie, dystonie).</i> Affections oculaires Fréquent: troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie. Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent: vertige. <i>Indéterminé: acouphènes.</i> Affections cardiaques Peu fréquent: palpitations. Affections vasculaires Fréquent: hypertension artérielle, vasodilatation. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent: dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite. Affections gastro-intestinales Fréquent: vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence. <i>Indéterminé: pancréatite.</i> Affections hépatobiliaires <i>Indéterminé: hépatite, ictère.</i> Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent: œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné. <i>Indéterminé: syndrome de Stevens-Johnson, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4).</i> Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquent: arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.
--	---

Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : incontinence urinaire Rare insuffisance rénale aiguë Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent: impuissance. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: fatigue, fièvre. Fréquent: œdème périphérique ou généralisé, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal. Rare : Indéterminé: syndrome de sevrage (principalement anxiété, insomnie, nausées, douleur, sueurs), douleur thoracique. Des morts subites inexplicables ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par la gabapentine Investigations Fréquent: diminution du nombre de globules blancs, prise de poids. rare: fluctuations de la glycémie chez des patients diabétiques, élévations des enzymes hépatiques 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	<i>Indéterminé: rhabdomyolyse myoclonies.</i> Affections du rein et des voies urinaires <i>Indéterminé: insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire.</i> Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent: impuissance. <i>Indéterminé: hypertrophie mammaire, gynécomastie.</i> Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent: fatigue, fièvre. Fréquent: œdème périphérique ou généralisé, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal. Peu fréquent: œdème généralisé. <i>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.</i> 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. <i>Indéterminé: fluctuations de la glycémie chez des patients diabétiques, élévation de la créatine phosphokinase dans le sang.</i> 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.	enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment.
4.9 Surdosage Il n'a pas été observé de toxicité aiguë menaçant le pronostic vital dans les cas de surdosage en gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage sont les suivants: étourdissements, vision double, troubles de l'élocution, somnolence, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients ont récupéré complètement avec un traitement de soutien. A des doses supérieures, la réduction de l'absorption de la gabapentine au cours du surdosage pourrait limiter l'absorption du médicament et minimiser ainsi la toxicité due au surdosage. 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, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients ont récupéré complètement avec un traitement de soutien. A des doses supérieures, la réduction de l'absorption de la gabapentine au cours du surdosage pourrait limiter l'absorption du médicament et minimiser ainsi la toxicité due au surdosage. Un surdosage de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central peut occasionner un coma. La gabapentine peut être éliminée par hémodialyse, mais l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère, l'hémodialyse peut être indiquée. Il n'a pas été identifié de dose orale létale de gabapentine chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux ont été les suivants: ataxie, difficulté respiratoire, ptosis, hypoactivité ou excitation.
	5.2 Propriétés pharmacocinétiques Ajout : 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 Cmax 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.