

Gabitril

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
Gabitril-SKPF-impl-LUnrs-dec24.docx

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GABITRIL 5 mg, comprimés pelliculés
GABITRIL 10 mg, comprimés pelliculés
GABITRIL 15 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé de **Gabitril** 5 mg contient :
Tiagabine 5 mg (sous forme de chlorhydrate monohydraté)

Chaque comprimé pelliculé de **Gabitril** 10 mg contient :
Tiagabine 10 mg (sous forme de chlorhydrate monohydraté)

Chaque comprimé pelliculé de **Gabitril** 15 mg contient :
Tiagabine 15 mg (sous forme de chlorhydrate monohydraté)

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé de Gabitril 5 mg contient 58 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de Gabitril 10 mg contient 117 mg de lactose.
Chaque comprimé pelliculé de Gabitril 15 mg contient 174 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gabitril 5 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe avec la mention « 251 » gravée sur une face.
Gabitril 10 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe avec la mention « 252 » gravée sur une face.
Gabitril 15 mg comprimé pelliculé est un comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe avec la mention « 253 » gravée sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces.

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une titration rapide et/ou des augmentations importantes de la dose de tiagabine peuvent être mal tolérées et doivent donc être évitées (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique (enfants de moins de 12 ans)

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 12 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 4.4).

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

Le schéma posologique peut nécessiter un ajustement selon les caractéristiques du patient telles que l'âge, la fonction hépatique et l'administration concomitante d'autres médicaments (voir rubrique 4.5).

La dose initiale journalière doit être administrée en une ou deux prises. La dose journalière d'entretien doit être répartie en deux ou trois prises.

En association avec des médicaments inducteurs enzymatiques :

La dose initiale de tiagabine est de 5 à 10 mg/jour, suivie d'une titration de la dose avec des augmentations hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg/jour pour atteindre la dose d'entretien.

La dose usuelle d'entretien chez les patients traités par inducteurs enzymatiques est de 30 à 50 mg/jour. Des doses allant jusqu'à 70 mg/jour sont bien tolérées.

En association avec des médicaments non inducteurs enzymatiques :

La dose initiale de tiagabine est de 5 à 10 mg/jour, suivie d'une titration de la dose avec des augmentations hebdomadaires par paliers de 5 à 10 mg/jour pour atteindre la dose d'entretien.

Personnes âgées : La pharmacocinétique de la tiagabine n'apparaît pas modifiée de manière significative chez le sujet âgé. Cependant il y a peu de données disponibles quant à l'administration de Gabitril aux personnes âgées. Il est donc recommandé d'utiliser la tiagabine avec précaution dans cette classe d'âge.

Insuffisants rénaux : L'insuffisance rénale n'ayant aucune répercussion sur la pharmacocinétique de la tiagabine, il n'y a pas lieu de modifier la posologie chez ces patients.

Insuffisants hépatiques : la pharmacocinétique de la tiagabine étant modifiée chez l'insuffisant hépatique léger à modéré (voir rubrique 5.2), la posologie de Gabitril devra être ajustée en diminuant les doses unitaires et/ou en respectant des intervalles plus longs entre chaque prise car la tiagabine est métabolisée par le foie.

Mode d'administration

Gabitril est administré oralement et doit être pris au cours des repas.

4.3 Contre-indications

Gabitril ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- association avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En l'absence de données, Gabitril n'est généralement pas recommandé dans les épilepsies généralisées, en particulier les formes idiopathiques comportant des absences et le syndrome de Lennox-Gastaut, ou formes apparentées. Etant donné le mode d'action GABAergique de la tiagabine et les données de l'expérimentation animale, un risque d'aggravation des absences chez les malades ayant une épilepsie généralisée traitée par Gabitril ne peut être exclu.

La Tiagabine n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 12 ans en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité (voir rubrique 4.2).

Les données observées après la commercialisation de Gabitril ont montré que l'utilisation de Gabitril chez des patients non épileptiques peut déclencher des crises convulsives ou un état de mal épileptique. Bien que les convulsions aient été rapportées chez des patients traités avec une dose journalière normale de tiagabine, la majorité des cas ont été rapportés dans un contexte de surdosage (voir rubrique 4.9) ou suite à une adaptation trop rapide de la posologie. D'autres facteurs tels que l'état de santé sous-jacent des patients ou l'administration concomitante d'autres médicaments susceptibles d'abaisser le seuil épileptogène pourraient favoriser la survenue de ces convulsions chez les patients non épileptiques.

Une titration rapide et/ou des augmentations importantes de la dose de tiagabine peuvent être mal tolérées et doivent donc être évitées (voir rubrique 4.2).

Comme pour tout autre antiépileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner une recrudescence des crises. Il est donc recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période allant de 2 à 3 semaines.

Chez les sujets ayant des antécédents de troubles du comportement sévères, y compris des antécédents d'anxiété généralisée et de dépression, il existe un risque de résurgence de ces symptômes sous traitement par Gabitril, comme cela a pu être noté avec certains autres antiépileptiques. Il convient donc d'instaurer le traitement avec une posologie initiale plus faible, dans le cadre d'une surveillance clinique attentive.

Une idéation et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires. On ne connaît pas le mécanisme de ce risque, et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation du risque par la tiagabine.

Dès lors, les patients doivent être surveillés sous l'angle des signes d'idéation et de comportements suicidaires, et un traitement approprié doit être envisagé. Il faut conseiller aux patients (et à leurs soignants) de demander un avis médical si des signes d'idéation et de comportement suicidaires apparaissent.

Comme avec d'autres antiépileptiques, certains patients traités par la tiagabine peuvent présenter une augmentation de la fréquence des crises convulsives ou l'apparition de crises de type différent. Ce phénomène peut être la conséquence d'un surdosage, d'une diminution des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques associés, de l'évolution de la maladie ou d'un effet paradoxal.

Des ecchymoses spontanées ont été rapportées. Il est donc recommandé de vérifier la numération-formule sanguine y compris les plaquettes en cas d'ecchymoses.

De rares cas de déficits du champ visuel ont été rapportés avec la tiagabine. En cas d'apparition de symptômes visuels, le patient devra être examiné par un ophtalmologiste pour une évaluation complémentaire incluant une périmétrie.

En raison de la présence de lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Gabitril n'ont été prouvées dans aucune autre indication que le traitement des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées en addition aux autres antiépileptiques lorsque ceux-ci sont insuffisamment efficaces chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

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

En association avec des médicaments inducteurs du CYP 3A4/5 :

Les agents antiépileptiques inducteurs enzymatiques hépatiques (inducteurs du cytochrome P450) tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, primidone, stimulent le métabolisme de la tiagabine.

En raison de l'induction puissante du CYP3A4 par le millepertuis (*Hypericum perforatum*) en augmentant le métabolisme de la tiagabine, l'association de tiagabine avec du millepertuis peut conduire à une exposition plus faible et une perte d'efficacité de tiagabine. Par conséquent, la combinaison de tiagabine avec le millepertuis est contre-indiquée (voir également la rubrique 4.3).

La rifampicine (inducteur du cytochrome P450) stimule également le métabolisme de la tiagabine.

En cas d'association avec un ou plusieurs de ces médicaments (agents antiépileptiques, rifampicine), la posologie de la tiagabine pourra être adaptée : augmentation de la posologie journalière et/ou de la fréquence d'administration en fonction de la réponse clinique.

En association avec des médicaments non-inducteurs enzymatiques :

Après administration d'une dose donnée de tiagabine, la concentration plasmatique de tiagabine observée chez les patients non induits est plus de deux fois supérieure à celle observée chez les patients recevant des médicaments inducteurs enzymatiques. Pour obtenir des concentrations plasmatiques en tiagabine similaires à celles des patients induits, les patients non induits doivent prendre des doses de tiagabine plus faibles et plus espacées dans le temps. Ces patients nécessitent également une phase d'adaptation de la posologie plus lente.

Gabitril n'a pas d'effets cliniquement significatifs sur les concentrations plasmatiques de phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate, warfarine, digoxine, théophylline et les hormones des contraceptifs oraux.

La cimétidine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur les taux plasmatiques de la tiagabine.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la tiagabine. Cependant, il a été mis en évidence une toxicité péri et post-natale de la tiagabine à très forte dose chez l'animal.

Grossesse

L'expérience de l'administration de Gabitril chez la femme enceinte est limitée.

Allaitement

Aucune information sur Gabitril chez la femme allaitant n'est disponible.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser Gabitril pendant la grossesse ou l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Gabitril peut causer des vertiges et d'autres symptômes liés au S.N.C., en particulier pendant la phase initiale du traitement. En conséquence, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les événements indésirables sont généralement légers à modérés. La plupart des événements se produisent durant la phase d'ajustement posologique et sont souvent transitoires (voir rubrique 4.2).

Les fréquences des événements indésirables listés ci-dessous sont définies en fonction de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$; $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections psychiatriques

Très fréquents : humeur dépressive, nervosité, difficultés de concentration.

Fréquents : labilité émotionnelle.

Rares : confusion, réactions paranoïdes (hallucinations, agitation, idées délirantes).

Affections du système nerveux

Très fréquents : vertiges, tremblements, somnolence.

Rares : état de mal épileptique non convulsif.

Fréquence indéterminée : encéphalopathie, amnésie.

Affections oculaires

Rares : déficits du champ visuel (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées

Fréquents : diarrhée, mal au ventre

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : ecchymoses.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents : fatigue.

Investigations

Rares : ralentissement des tracés EEG lors d'une phase d'ajustement posologique rapide ou de l'augmentation de la posologie de la tiagabine.

Données post marketing :

Les données rapportées après la mise sur le marché ont montré que l'utilisation de Gabitril en dehors de son indication peut être associée à la survenue de crises convulsives et d'états de mal épileptique chez des patients non épileptiques. (Voir rubrique 4.4).

Pendant l'expérience post-marketing, des cas de vision floue, de vomissements, d'ataxie, de démarche anormale, de troubles de l'élocution, d'hostilité, d'insomnie, de dermatite bulleuse, d'éruption cutanée vésiculo-bulleuse, de spasmes musculaires ont été rapportés et d'amnésie. Dans des cas rapportés, l'amnésie s'est produite dans les jours suivant l'initiation ou l'augmentation de la dose de tiagabine et était réversible à l'arrêt de la tiagabine ou à la diminution de la dose.

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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be,
- **au Luxembourg** via le Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou la Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les symptômes les plus fréquemment observés lors d'un surdosage avec Gabitril, pris seul ou en association avec d'autres médicaments, sont : convulsions y compris l'état de mal épileptique, chez des patients présentant ou non une pathologie convulsive sous-jacente, attitude de mutisme et comportement renfermé du patient, amnésie, coma, spike wave stupor, encéphalopathie, somnolence, dyskinésie, myoclonies, tremblements, ataxie ou incoordination, vertiges, troubles du langage, hostilités, agitation, vomissements et des dépressions respiratoires ont été observés en associations à des convulsions.

Depuis la commercialisation de Gabitril, certains patients en surdosage ont nécessité une intubation et une assistance respiratoire dans le cadre du traitement d'un état de mal épileptique, cependant aucun cas de surdosage fatal lié à la prise de Gabitril seul n'a été rapporté (pour des doses allant jusqu'à 720 mg).

Les mesures symptomatiques habituelles sont recommandées en cas de surdosage. L'hospitalisation peut être recommandée dans les cas de surdosages sévères.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIEPILEPTIQUES, DERIVES D'ACIDES GRAS, Code ATC: N03AG06.

La tiagabine est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial.

Le traitement par Gabitril entraîne une augmentation de la concentration intra-cérébrale de GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur.

La tiagabine n'a pas d'affinité significative pour d'autres sites de liaison des récepteurs neurotransmetteurs et/ou pour d'autres sites de captage.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La tiagabine est absorbée rapidement et totalement dans le tractus gastro-intestinal, avec une biodisponibilité absolue de 89 %. L'administration de tiagabine avec des aliments provoque une diminution du pic de concentration plasmatique et un retard de ce pic, mais sans modifier la quantité absorbée.

Distribution

Le volume de distribution est approximativement de 1 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques de la tiagabine est d'environ 96 %.

Biotransformation - Elimination

La tiagabine est largement métabolisée chez l'homme, principalement au niveau hépatique par la voie du CYP3A.

Il n'a pas été mis en évidence de propriétés inductrices ou inhibitrices des cytochromes P450 par la tiagabine. En revanche, d'autres antiépileptiques tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et primidone entraînent une augmentation de la clairance hépatique de la tiagabine lorsque celle-ci est co-administrée avec ces médicaments. Ainsi, la demi-vie plasmatique de la tiagabine, habituellement de 7 à 9 heures, est abaissée à 2-3 heures en association avec ces médicaments.

On retrouve dans les urines moins de 1 % de la dose sous forme de tiagabine inchangée, et 14 % de la dose sous forme de 2 isomères 5-oxo-thiolènes. Le reste est retrouvé dans les fèces sous forme de métabolites. Aucun métabolite actif n'a été identifié.

Insuffisance hépatique

Chez les insuffisants hépatiques légers à modérés, une étude a montré une augmentation de 50 % du pic de concentration plasmatique de tiagabine et une augmentation de la surface sous courbe de 70%. La demi-vie de la tiagabine s'allonge avec la gravité de l'insuffisance hépatique, cependant aucune insuffisance hépatique sévère n'a été incluse dans l'étude (voir rubrique 4.3).

La posologie de la tiagabine doit être modifiée chez l'insuffisant hépatique léger à modéré (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Une étude long terme de carcinogénicité a montré chez le rat femelle une légère augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires à une dose élevée de 200 mg/kg. La tiagabine n'est pas génotoxique. La pertinence clinique de ces anomalies n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460),
Acide ascorbique (E300),
Lactose,
Amidon de maïs pré-gélatinisé,
Crospovidone,
Silice colloïdale anhydre (E551),
Huile végétale hydrogénée (type 1)
Acide stéarique
Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose (E463)
Dioxyde de titane (E171).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
À conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon blanc en polyéthylène avec bouchon à vis blanc en polypropylène avec fermeture de sécurité enfant et un agent dessicant intégré.
Flacons de 20, 30, 50 et 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament ne nécessite pas de pas d'exigences particulières.

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

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

BE:
Gabitril 5 mg : BE183267
Gabitril 10 mg : BE183251
Gabitril 15 mg : BE183242

LU :
Gabitril 5 mg: 2009020180
1x20 (0744616)
1x30 (0744633)
1x50 (0233891)
1x100 (0233906)
1x200 (0744647)

Gabitril 10 mg: 2009020181
1x20 (0744651)
1x30 (0744664)
1x50 (0233923)
1x100 (0233937)
1x200 (0744678)

Gabitril 15 mg: 2009020182
1x20 (0744681)
1x30 (0744695)
1x50 (0233941)
1x100 (0233954)
1x200 (0744701)

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

Date de première autorisation : 02.06.1997
Date de dernier renouvellement : 14.06.2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de dernière révision : 12/2024.