ANSM - Mis à jour le : 09/02/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GABAPENTINE TEVA SANTE 600 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gabapentine..... 600 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc cassé, de forme ovale, aux bords biseautés, comportant la mention « 7173 » gravée sur une face et la mention « 93 » sur l'autre. Dimensions : environ 19,5 x 9,5 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Epilepsie

La gabapentine est indiquée en association dans le traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant à partir de 6 ans (voir rubrique 5.1).

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.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

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.

Tableau 1

SCHEMA POSOLOGIQUE – TITRATION INITIALE

Jour 1	Jour 2	Jour 3
300 mg une fois par jour	300 mg deux fois par jour	300 mg trois fois par jour

Arrêt de la gabapentine

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par gabapentine doit être arrêté, il est recommandé de l’arrêter de manière progressive, sur une durée d’au moins 1 semaine, quelle que soit l’indication.

Epilepsie

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

Adultes et adolescents :

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

Enfants à partir de 6 ans :

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

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

Douleurs neuropathiques périphériques

Adultes

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

mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3600 mg/jour il est de 3 semaines au total.

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

Instructions pour toutes les indications

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

Pour des doses non réalisables/faisables avec ce médicament, d'autres médicaments sont disponibles.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Les patients âgés peuvent nécessiter un ajustement de la posologie en raison d'une diminution de la fonction rénale liée à l'âge (voir tableau 2). Une somnolence, un œdème périphérique et une asthénie peuvent être plus fréquents chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

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 en gélule peut être utilisée pour respecter les recommandations posologiques chez les insuffisants rénaux.

Tableau 2

POSOLOGIE DE GABAPENTINE CHEZ L'ADULTE SELON LA FONCTION RENALE

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

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

[b] La dose quotidienne de 150 mg doit être administrée à raison de 300 mg un jour sur deux.

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

Utilisation chez les patients hémodialysés

Pour les patients anuriques hémodialysés qui n'ont jamais été traités par la gabapentine, il est recommandé de commencer par une dose de charge de 300 à 400 mg, puis d'administrer 200 à

300 mg de gabapentine après chaque hémodialyse de 4 heures. Les jours sans dialyse, la gabapentine ne devra pas être administrée.

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

Mode d’administration

Voie orale.

Le comprimé pelliculé peut être pris avec ou sans nourriture et doit être avalé entier, avec une quantité suffisante de liquide (par ex. un verre d’eau).

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions indésirables cutanées sévères (SCAR)

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) pouvant menacer le pronostic vital ou avoir une issue fatale, ont été rapportées dans le cadre d’un traitement par gabapentine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés de ces signes et symptômes et doivent faire l’objet d’une surveillance étroite pour les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la gabapentine doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé (le cas échéant).

Si un patient a développé une réaction grave de type SSJ, NET ou DRESS lors du traitement par gabapentine, ce dernier ne doit en aucun cas être repris.

Anaphylaxie

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, l’arrêt de la gabapentine 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 cliniques randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques, a également montré un risque légèrement accru d’idées et de comportement suicidaires. Le mécanisme de ce risque n’est pas connu. Des cas d’idées et de comportements suicidaires ont été observés chez les patients traités par gabapentine au cours de la période post-commercialisation (voir rubrique 4.8).

Il doit être conseillé aux patients (et aux soignants des patients) de demander un avis médical en cas d’apparition de signes d’idées ou de comportement suicidaires. Les patients doivent être surveillés pour détecter d’éventuels signes d’idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. L’arrêt du traitement par gabapentine doit être envisagé en

cas d’idées et de comportements suicidaires.

Pancréatite aiguë

Si un patient développe une pancréatite aiguë sous traitement par la gabapentine, l’arrêt de la gabapentine doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Crises d’épilepsie

Bien qu’il n’existe aucune preuve d’un effet rebond avec la gabapentine, l’arrêt brutal des anticonvulsivants chez les patients épileptiques peut provoquer un état de mal épileptique (voir rubrique 4.2).

Comme avec d’autres médicaments antiépileptiques, la gabapentine peut accroître la fréquence des crises chez certains patients ou induire l’apparition de nouveaux types de crises.

Comme avec d’autres antiépileptiques, les tentatives d’arrêt des antiépileptiques concomitants dans le traitement de patients réfractaires traités par plus d’un antiépileptique, en vue d’instaurer une monothérapie à base de gabapentine, ont moins de chances de succès.

La gabapentine n’est pas efficace dans 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 prudence chez les patients ayant des crises mixtes y compris des absences.

Le traitement par gabapentine a été associé à des étourdissements et à une somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes). Des cas de confusion, de perte de conscience et d’altération des capacités 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 du médicament.

Utilisation concomitante avec des opioïdes et autres dépresseurs du SNC

Les patients nécessitant un traitement concomitant par dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris opioïdes, doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe de dépression du 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 du traitement concomitant par dépresseurs du SNC, y compris opioïdes, doit être réduite en conséquence (voir rubrique 4.5).

La prudence est de mise lors de la prescription concomitante de gabapentine avec des opioïdes en raison du risque de dépression du SNC. Dans une étude observationnelle, cas-témoins, sur une population d’utilisateurs d’opioïdes, la prescription concomitante d’opioïdes et de gabapentine a été associée à une augmentation du risque de décès liés aux opioïdes par rapport à l’utilisation d’opioïdes prescrits seuls (odds ratio ajusté [ORa], 1,49 [IC à 95 %, 1,18 à 1,88, *p* 0,001]).

Dépression respiratoire

La gabapentine a été associée à des cas de dépression respiratoire grave. Les patients dont la fonction respiratoire est altérée, qui sont atteints d’une maladie respiratoire ou neurologique, qui souffrent d’insuffisance rénale, qui utilisent des dépresseurs du SNC de manière concomitante et les personnes âgées peuvent être exposés à un risque plus élevé de souffrir de cet effet indésirable grave. Des ajustements posologiques pourraient s’avérer nécessaire pour ces patients.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

Aucune étude systématique avec la gabapentine n'a été menée chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Dans une étude en double aveugle menée chez des patients souffrant de douleur neuropathique, des cas de somnolence, d'œdème périphérique et d'asthénie ont été observés avec un pourcentage légèrement plus élevé chez les patients à partir de 65 ans que chez les patients plus jeunes. Outre ces observations, les études cliniques menées 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 du traitement au long cours (plus de 36 semaines) par la gabapentine 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 liés à un tel traitement.

Mésusage, abus médicamenteux et dépendance

La gabapentine peut entraîner une dépendance au médicament, pouvant survenir aux doses thérapeutiques. Des cas d'abus et de mésusage ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de dépendance à des substances peuvent présenter un risque accru de mésusage, d'abus et de dépendance à la gabapentine, qui doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. Avant de prescrire de la gabapentine, le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance des patients doit être évalué attentivement.

Les patients traités par gabapentine doivent être surveillés afin de détecter la survenue de symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la gabapentine, tels que le développement d'une tolérance, une augmentation de dose et un comportement de recherche de médicament. **Symptômes de sevrage**

Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise. L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Examens de laboratoire

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

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

Des cas de dépression respiratoire, de sédation et de décès associés à la prise concomitante de gabapentine et des dépresseurs du SNC, y compris opioïdes, ont été rapportés spontanément ou sont mentionnés dans la littérature. Dans certains de ces cas, les auteurs ont considéré que l'association de la gabapentine avec les opioïdes était particulièrement préoccupante chez les

patients fragiles, chez les personnes âgées, chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente grave, chez les patients polymédiqués et chez ceux présentant des troubles de toxicomanie.

Dans une étude menée sur 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 augmentait 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.

A l'état d'équilibre, les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine sont similaires chez les sujets sains et chez les patients épileptiques prenant ces médicaments 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'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium diminue la biodisponibilité de la gabapentine jusqu'à 24 %. Il est recommandé de prendre la gabapentine au plus tôt deux heures après la prise d'antiacides.

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. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques (MAE) en général

Des conseils avisés au sujet du risque pour le fœtus lié à la fois aux crises et au traitement antiépileptique doivent être donnés aux femmes en capacité de procréer, en particulier à celles qui envisagent une grossesse ou sont enceintes. La nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, 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. La mise en place d'une monothérapie doit être privilégiée lorsque cela est possible, car un traitement par plusieurs MAE pourrait être associé à un risque accru de malformations congénitales par rapport à la monothérapie, en fonction de l'antiépileptique utilisé.

Risque lié à la gabapentine

La gabapentine traverse la barrière placentaire.

Les données issues d'une étude observationnelle réalisée dans les pays nordiques portant sur plus de 1 700 grossesses exposées à la gabapentine au cours du premier trimestre n'ont révélé aucun risque accru de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés à la gabapentine par rapport aux enfants non exposés, et aux enfants exposés à la prégabaline, à la lamotrigine associée à la prégabaline ou à la lamotrigine. De même, aucun risque accru de troubles neurologiques du développement n'a été observé chez les enfants exposés à la gabapentine au cours de la grossesse.

Chez les nouveau-nés de femmes exposées à la gabapentine, il existait des données limitées d'un risque accru de faible poids de naissance et de naissance prématurée mais pas de mortinaissance, de petite taille par rapport à l'âge gestationnel, de faible score d'Agpar à 5 minutes ni de microcéphalie.

Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La gabapentine peut être utilisée au cours du premier trimestre de la grossesse en cas de nécessité clinique.

Des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né ont été rapportés chez des nouveau-nés exposés in utero à la gabapentine. L'exposition concomitante à la gabapentine et aux opiacés durant la grossesse peut augmenter le risque de syndrome de sevrage du nouveau-né. Les nouveau-nés doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.

Allaitement

La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Etant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec prudence chez une mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez les mères qui allaitent que lorsque les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Fertilité

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité lors des études menées chez l'animal (voir rubrique 5.3).

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

La gabapentine peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La gabapentine agit sur le système nerveux central et peut causer une somnolence, des étourdissements ou d'autres symptômes apparentés. Même s'ils n'étaient que d'intensité légère ou modérée, ces effets indésirables pourraient être potentiellement dangereux chez les patients qui conduisent ou utilisent des machines. C'est notamment le cas au début du traitement et après chaque augmentation de la dose.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques menées dans l'épilepsie (en association et en monothérapie) et dans les douleurs neuropathiques ont été regroupés dans une seule liste figurant ci-dessous, par classe et par fréquence : très fréquent (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 1/10 000, 1/1 000) ; très rare (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 supplémentaires, rapportés après la commercialisation, sont inclus en italique dans la liste ci-dessous sous la « 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.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Très fréquent	infection virale
Fréquent	pneumonie, infection respiratoire, infection des voies urinaires, infection, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	leucopénie
Fréquence indéterminée	*thrombopénie*
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	réactions allergiques (par ex., urticaire)
Fréquence indéterminée	*syndrome d'hypersensibilité (une réaction systémique au tableau clinique variable, pouvant inclure fièvre, rash, 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)
Fréquence indéterminée	*hyponatrémie*
Affections psychiatriques	
Fréquent	agressivité, confusion et instabilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, troubles de la pensée
Peu fréquent	agitation
Fréquence indéterminée	idées suicidaires, hallucinations, dépendance au médicament
Affections du système nerveux	
Très fréquent	somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent	convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblements, insomnie, céphalées, sensations telles 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 ex., choréoathétose, dyskinésie, dystonie)*
Affections oculaires	

Classe de systèmes d’organes	Effets indésirables
Fréquent	troubles de la vision 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
Rare	dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	vomissements, nausées, anomalies dentaires, gingivite, diarrhée, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, sécheresse de la bouche ou de la gorge, flatulence
Peu fréquent	dysphagie
Fréquence indéterminée	*pancréatite*
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	*hépatite, ictère*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	œdème facial, purpura généralement décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption cutanée, prurit, acné
Fréquence indéterminée	*syndrome de Stevens-Johnson,* nécrolyse épidermique toxique, *angio-œdème, érythème polymorphe, alopécie, éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4)*
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	arthralgies, myalgies, dorsalgie, contractions musculaires
Fréquence indéterminée	*rhabdomyolyse, myoclonie*
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	*insuffisance rénale aiguë, incontinence*

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	impuissance
Fréquence indéterminée	*hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonction sexuelle (incluant modifications 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 démarche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal
Peu fréquent	œdème généralisé
Fréquence indéterminée	*Syndrome de sevrage*,douleur thoracique. Des cas de morts subites inexpliquées ont été rapportés mais aucun lien de causalité n'a été établi avec le traitement par la gabapentine*
Investigations	
Fréquent	diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
Peu fréquent	élévation des paramètres de la fonction hépatique SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et bilirubine
Fréquence indéterminée	*augmentation de la créatine phosphokinase sanguine*
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	lésion accidentelle, fracture, abrasion
Peu fréquent	chutes

* Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés. Des symptômes de sevrage peuvent apparaître peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, hyperhidrose, tremblements, céphalées, dépression, sensation d'état anormal, étourdissements et malaise (voir rubrique 4.4). L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la gabapentine peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la gabapentine doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés au cours des traitements par la gabapentine. Le lien de causalité avec la gabapentine n'a pas été établi avec certitude (voir rubrique 4.4).

Des cas de myopathie avec élévation des taux de créatine kinase ont été rapportés chez des patients hémodialysés pour insuffisance rénale terminale.

Des cas d'infections des voies respiratoires, d'otite moyenne, de convulsions et de bronchite n'ont été rapportés que dans les études cliniques menées chez l'enfant. Dans les études cliniques menées chez l'enfant, 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 : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Aucune toxicité aiguë menaçant le pronostic vital n'a été observée avec un surdosage de gabapentine allant jusqu'à 49 g. Les symptômes de surdosage incluaient : étourdissements, diplopie, troubles de l'élocution, somnolence, perte de connaissance, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients se sont complètement rétablis 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 SNC, peut entraîner un coma.

Bien que la gabapentine puisse être éliminée par hémodialyse, l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. L'hémodialyse peut toutefois être indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

La dose orale létale de gabapentine n'a pas pu être déterminée chez la souris et le rat ayant reçu des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux comprennent : ataxie, difficulté respiratoire, ptose, hypoactivité ou excitation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, autres analgésiques et antipyrétiques, code ATC : N02BF01.

Mécanisme d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède aucune affinité pour les récepteurs GABAA ou GABAB et elle ne modifie 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 forte affinité à la sous-unité ?2? (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que la liaison à la sous-unité ?2? pourrait être impliquée 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 ?2?.

Les éléments issus de plusieurs modèles précliniques indiquent que l'activité pharmacologique de la gabapentine pourrait être médiée via sa liaison avec ?2? grâce à la réduction de la libération des neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central.

Une telle activité pourrait être à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants chez l'Homme reste à établir.

La gabapentine s’est également avérée efficace dans plusieurs modèles précliniques animaux de douleur. Dans les modèles animaux, on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité ?2? se traduit par plusieurs actions différentes pouvant être responsables de l’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 précliniques sur l’action clinique chez l’Homme est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique

Un essai clinique dans le traitement d’appoint des crises partielles chez des sujets pédiatriques âgés de 3 à 12 ans a montré une différence numérique mais non statistiquement significative du taux de répondeurs à 50 % en faveur du groupe gabapentine par rapport au placebo. Des analyses post-hoc supplémentaires des taux de répondeurs en fonction de l'âge n’ont pas révélé d’effet statistiquement significatif lié à 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 (amélioration ? 50 %) selon le Traitement et l'Age de la Population ITTM*			
Classe d’âge	Placebo	Gabapentine	Valeur de *p*
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, à la fois durant la phase initiale et durant la phase 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 réitérées. Bien que les concentrations plasmatiques de gabapentine aient été généralement comprises entre 2 ?g/ml et 20 ?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.

Tableau 3

Résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (CV, %) à l'état d'équilibre de la gabapentine après administration toutes les huit heures :

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N = 14)	
	Moyenne	CV, %	Moyenne	CV, %	Moyenne	CV, %
C_{max} (?g/ml)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)

T_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
$ASC_{(0-8)}$?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 pour atteindre la 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 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.

Biotransformation

Aucune donnée ne montre que la gabapentine est métabolisée chez l'Homme. La gabapentine n’exerce aucun effet inducteur sur les oxydases hépatiques 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 (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. En règle générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants de plus de 5 ans sont similaires à celles observées chez les adultes exprimées en mg/kg. Dans une étude de pharmacocinétique menée chez 24 enfants sains âgés de 1 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 par rapport aux 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 t½) 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

Carcinogenèse

La gabapentine a été administrée dans de la nourriture 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 des tumeurs pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus élevée. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes chez le rat avec une dose de 2000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques observées chez l'Homme avec une posologie de 3600 mg/jour. Les tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles sont des tumeurs malignes de faible grade, qui n'ont pas affecté la survie, n'ont pas métastasé ou envahi les tissus adjacents, et ont été similaires aux tumeurs observées chez les témoins concurrents. La pertinence de ces tumeurs pancréatiques acineuses chez le rat mâle en terme de risque carcinogène chez l'Homme n'est pas claire.

Mutagenèse

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

Altération de la fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats à des doses pouvant atteindre 2000 mg/kg (soit environ cinq fois la dose quotidienne maximale chez l'Homme, exprimée en mg/m^2 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 à des doses pouvant atteindre respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne de 3600 mg recommandée chez l'Homme (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne chez l'Homme exprimée en mg/m^2).

La gabapentine a induit un retard de l'ossification du crâne, des vertèbres et des pattes avant et 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 pendant l'organogenèse et chez des rates ayant reçu des doses de 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la durée de la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose de 3600 mg chez l'Homme, exprimée en mg/m^2.

Aucun effet n'a été observé chez les souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ la moitié de la dose quotidienne chez l'Homme exprimée en mg/m^2).

Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose a été observée chez les rats ayant reçu 2000 mg/kg/jour dans une étude de fertilité et de reproduction générale, 1500

mg/kg/jour dans une étude de tératologie et 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude péri- et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses correspondent également à environ 1 à 5 fois la dose de 3600 mg chez l'Homme, exprimée en mg/m^2.

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales post-implantatoires a été observée chez des lapines gravides recevant 60, 300, et 1500 mg/kg/jour durant l'organogenèse. Ces doses représentent environ 0,3 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg, exprimée en mg/m^2. Les marges de sécurité sont insuffisantes pour exclure le risque de ces effets chez l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Copovidone, cellulose microcristalline, crospovidone (Type A), talc, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Poly(alcool vinylique), talc, macrogol 3350, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PE/PVdC/PE/PVC/aluminium.

Disponible en boîtes de 30, 50, 90, 100, 200 comprimés pelliculés et en conditionnements multiples de 200 (2 boîtes de 100) comprimés pelliculés.

Plaquette en PVC/Aclar/aluminium

Disponible en boîtes de 30, 50, 90, 100 et 200 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 300 824 3 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Aluminium)
- 34009 300 824 4 7 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Aluminium)
- 34009 300 824 5 4 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Aluminium)
- 34009 300 824 6 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Aluminium)
- 34009 550 292 7 4 : 200 comprimés sous plaquettes (PVC/PE/PVdC/PE/PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.