ANSM - Mis à jour le : 02/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GABAPENTINE TEVA 300 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Gabapentine..... 300 mg

Pour une gélule

Excipient à effet notoire : Jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

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 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

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.

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.

Instruction 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.

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 gélules 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 comme celle de 300 mg tous les autres jours.

[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.

La gabapentine peut être administrée au moment ou en dehors des repas et doit être avalée entière avec une quantité suffisante de liquide (par exemple: un verre d'eau).

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

Idées et comportements suicidaires

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Des cas d’idées et de comportements suicidaires ont été observés chez les patients traités par la gabapentine après commercialisation (voir rubrique 4.8).

Il doit être conseillé aux patients (et aux aidants des patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent. 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 la 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, une interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée (voir rubrique 4.8).

Crises d’épilepsie

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

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

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

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

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

Utilisation concomitante avec des opioïdes et autres dépresseurs du SNC

Les patients nécessitant un traitement concomitant par des dépresseurs du système nerveux central (SNC), y compris les opioïdes doivent être étroitement surveillés à la recherche de signes 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 des dépresseurs du SNC, y compris les opioïdes doit être réduite en conséquence (voir rubrique 4.5).

La prudence est requise lors de 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 [95 % IC ; 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 nécessaires pour ces patients.

Personnes âgées (de plus de 65 ans)

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

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

Population pédiatrique

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

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 signes et 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 ou la réduction de la dose d'un traitement à court ou à long terme par la gabapentine, des symptômes de sevrage ont été observés (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. 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 peut indiquer une dépendance au médicament. Si la gabapentine doit être arrêtée ou si sa dose doit être réduite, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Examens biologiques

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

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E110) et peut provoquer des réactions allergiques.

Myasthénie

La gabapentine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de myasthénie, car des cas d'exacerbation de la myasthénie ont été rapportés après sa mise sur le marché.

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 la gabapentine et des dépresseurs du SNC, y compris les opioïdes ont été signalés de manière spontanée et existent également dans la littérature. Dans certains de ces cas, les auteurs

considéraient 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 ayant des troubles de toxicomanie.

Dans une étude conduite chez des volontaires sains (N = 12), lorsqu'une gélule de morphine à libération prolongée de 60 mg était administrée 2 heures avant une gélule de gabapentine de 600 mg, l'ASC moyenne de la gabapentine était augmentée de 44 % par rapport à celle de la gabapentine administrée sans morphine.

Par conséquent, il est nécessaire de surveiller étroitement les patients ayant besoin d’un traitement concomitant par opioïdes à la recherche de signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire, et la dose de gabapentine ou d’opioïdes doit être réduite en conséquence.

Aucune interaction n'a été observée entre la gabapentine et le phénobarbital, la phénytoïne, l'acide valproïque ou la carbamazépine.

Les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine à l'état d'équilibre sont similaires chez les sujets sains et chez les patients épileptiques recevant ces agents antiépileptiques.

L'administration concomitante de gabapentine et de contraceptifs oraux contenant de la noréthindrone et/ou de l'éthinylestradiol ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de chacun de ces produits.

L'administration concomitante de gabapentine et d'anti-acides contenant de l'aluminium et du magnésium peut réduire jusqu'à 24 % la biodisponibilité de la gabapentine. Il est recommandé de prendre la gabapentine au plus tôt deux heures après la prise d'un antiacide.

L'excrétion rénale de la gabapentine n'est pas modifiée par le probénécide.

La légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine observée lors de l'administration concomitante de cimétidine ne devrait pas avoir d'impact clinique.

4.6. 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 âge 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, selon l'antiépileptique utilisé.

Risque lié à la gabapentine

La gabapentine traverse la barrière placentaire.

Les données 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 dans la population pédiatrique exposée à la gabapentine par rapport à la population pédiatrique non exposée et à la population pédiatrique exposée 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 dans la population pédiatrique exposée à la gabapentine en cours de 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, petite taille par rapport à l'âge gestationnel, faible score d'Agpar à 5 minutes ni microcéphalie.

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

La gabapentine peut être prise au cours du premier trimestre de 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 passe dans le lait maternel. Etant donné que l'effet chez le nourrisson allaité n'est pas connu, la gabapentine sera administrée avec prudence chez la mère qui allaite. La gabapentine ne doit être utilisée chez la mère qui allaite que si les bénéfices l'emportent clairement sur les risques.

Fertilité

Il n'y a aucun effet sur la fertilité dans les 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 fréquents (? 1/10), fréquents (? 1/100, 1/10), peu fréquents (? 1/1 000, 1/100), rares (? 1/10 000, 1/1 000), très rares (1/10 000). Lorsqu'un effet indésirable était observé à différentes fréquences dans les études cliniques, la fréquence la plus élevée lui était attribuée.

Les effets indésirables rapportés après commercialisation (en italique dans la liste ci-dessous) sont mentionnés avec une fréquence indéterminée (ne peut pas 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 système d'organe	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection virale.

Fréquent	Pneumonie, infection respiratoire, infection urinaire, infection, otite moyenne.
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie.
Fréquence indéterminée	Thrombopénie.
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques (par exemple urticaire).
Fréquence indéterminée	Syndrome d’hypersensibilité (réaction systémique avec une présentation variée qui peut inclure fièvre, éruption cutanée, hépatite, lymphadénopathie, éosinophilie, et parfois d’autres signes et symptômes), anaphylaxie (voir rubrique 4.4).
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, augmentation de l'appétit.
Peu fréquent	Hyperglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques).
Rare	Hypoglycémie (plus fréquemment observée chez les patients diabétiques).
Fréquence indéterminée	Hyponatrémie.
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble 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, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus, augmentation, diminution ou absence de réflexes.
Peu fréquent	Hypokinésie, altération des facultés mentales.
Rare	Perte de connaissance.
Fréquence indéterminée	Autres mouvements anormaux (par exemple : choréoathétose, dyskinésie, dystonie).
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie.
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige.
Fréquence indéterminée	*Acouphènes*.
Affections cardiaques	

Peu fréquent	Palpitations.
Affections vasculaires	
Fréquent	Hypertension artérielle, vasodilatation.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée, bronchite, pharyngite, toux, rhinite.
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, flatulences.
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 le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption, prurit, acné.
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopécie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4).
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires.
Fréquence indéterminée	Rhabdomyolyse, myoclonies, exacerbation de la myasthénie.
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire.
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance.
Fréquence indéterminée	Hypertrophie mammaire, gynécomastie, troubles sexuels (incluant modification de la libido, troubles de l’éjaculation et anorgasmie).
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue, fièvre.
Fréquent	Œdème périphérique, troubles de la marche, asthénie, douleur, malaise, syndrome grippal.
Peu fréquent	Œdème généralisé.

Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage*, douleur thoracique. Des morts subites inexpliquées ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation de causalité avec le traitement par la gabapentine.
Investigations	
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, prise de poids.
Peu fréquent	Elévations des enzymes hépatiques SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et de la bilirubine.
Fréquence indéterminée	Elévation de la créatine phosphokinase dans le sang.
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Lésions accidentelles, fracture, abrasion.
Peu fréquent	Chute.

* Après l'arrêt ou la réduction de la dose 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 ou la réduction de la dose du traitement, généralement dans les 48 heures (voir rubrique 4.4).

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

Chez les patients hémodialysés à cause d'une insuffisance rénale terminale, des cas de myopathie avec élévation de la créatine kinase ont été rapportés.

Des infections respiratoires, des otites moyennes, des convulsions et des bronchites n'ont été rapportés que dans les études cliniques menées chez les enfants. Dans les études cliniques réalisées chez les enfants, un comportement agressif et des hyperkinésies ont également été rapportés fréquemment.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

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

Un surdosage de gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central peut occasionner un coma.

La gabapentine peut être éliminée par hémodialyse, mais l'expérience montre que cette méthode n'est habituellement pas nécessaire. Toutefois, chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

sévère, l'hémodialyse peut être indiquée.

Il n'a pas été identifié de dose orale létale de gabapentine chez des souris et des rats ayant reçu des doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë chez les animaux ont été les suivants: ataxie, difficulté respiratoire, ptosis, hypoactivité ou excitation.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 $GABA_A$ et $GABA_B$ et n'altère pas le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs cérébraux de neurotransmetteurs et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous-unité ?2? (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et l'on suppose que la liaison à la sous-unité ?2? pourrait intervenir dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal. Le criblage sur un large panel ne suggère aucune autre cible médicamenteuse que la sous-unité ?2?.

Des preuves issues de plusieurs modèles pré-cliniques indiquent qu'il est possible que l'activité pharmacologique de la gabapentine soit médiée par la liaison à ?2? grâce à la diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans certaines régions du système nerveux central. C'est peut-être cette activité qui est à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants reste à établir chez l'homme.

La gabapentine s'est également avérée efficace dans plusieurs modèles pré-cliniques animaux de douleur. Dans les modèles animaux, on suppose que la liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité ?2? se traduit par plusieurs actions différentes pouvant être responsables de cette activité analgésique. Les effets analgésiques de la gabapentine se produisent probablement dans la moelle épinière, ainsi que dans les centres supérieurs du cerveau, par le biais d'interactions avec les voies descendantes inhibitrices de la douleur. La pertinence de ces propriétés pré-cliniques sur l'action clinique chez l'homme est inconnue.

Efficacité et sécurité clinique

Une étude clinique dans le traitement des épilepsies partielles en association à d'autres traitements, chez des enfants âgés de 3 à 12 ans, a montré une différence numérique, mais non statistiquement significative, des taux de répondeurs à 50 % en faveur du groupe gabapentine comparativement au placebo. Des analyses post-hoc supplémentaires des taux de répondeurs en fonction de l'âge n'ont pas révélé d'effet statistiquement significatif de l'âge, en tant que variable continue ou dichotomique (tranches d'âge de 3 à 5 ans et de 6 à 12 ans).

Les données de cette analyse post-hoc supplémentaire sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Réponse (? 50 % Amélioration) selon le Traitement et l'Age de la Population ITTM*

Classe d'Age	Placebo	Gabapentine	P-Valeur
6 ans	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 à 12 ans	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

*La population en intention de traiter modifiée a été définie comme l'ensemble des patients randomisés vers le médicament de l'étude qui disposaient également d'un relevé des crises évaluables sur 28 jours tant en prétraitement que durant le traitement en double aveugle.

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

Tableau 3

RESUME DES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES MOYENS (CV, %) A L'ETAT D'EQUILIBRE DE LA GABAPENTINE APRES ADMINISTRATION TOUTES LES HUIT HEURES

Paramètres pharmacocinétiques	**300 mg (N=7)**		**400 mg (N=14)**		**800 mg (N=14)**	
	Moyenne	**%CV**	**Moyenne**	**%CV**	**Moyenne**	**%CV**
C_{max} (µg/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
T_{max} (h)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$t_{½}$ (h)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
ASC (0-8) (µg.h/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	ND	ND	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

T_{max} = Temps au C_{max}

$t_{½}$ = Demi-vie d'élimination

ASC (0-8) = Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre entre 0 à 8 heures après la prise de dose

Ae% = Pourcentage de la dose excrétée sous forme inchangée dans les urines entre 0 à 8 h 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 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. D'une manière générale, les concentrations plasmatiques de gabapentine chez les enfants âgés > 5 ans sont similaires à celles des adultes exprimées en mg/kg.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 24 enfants sains âgés de 1 mois à 48 mois, une réduction d'environ 30 % de l’aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (ASC), une réduction de la C_{max} et une augmentation de la clairance de la créatinine pondérée par la surface corporelle ont été observées en comparaison avec les données disponibles chez les enfants âgés de plus de 5 ans.

Linéarité/non-linéarité

La biodisponibilité (fraction de dose absorbée) de la gabapentine diminue avec l'augmentation de la dose, ce qui confère une non-linéarité aux paramètres pharmacocinétiques, y compris des paramètres de biodisponibilité (F), par ex. Ae%, CL/F, Vd/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que CL_r et $t_{½}$) est mieux décrite par une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre sont prévisibles d'après les données en administration unique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Cancérogenèse

La gabapentine a été administrée dans l'alimentation à des souris à des doses de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte. Les concentrations plasmatiques maximales atteintes chez les rats traités par 2000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez les sujets traités par 3600 mg/jour. Les tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles sont des tumeurs malignes de faible grade, elles n'ont pas affecté la survie, n'ont pas métastasé ou envahi les tissus adjacents et elles ont été similaires à celles observées chez les témoins concurrents. La pertinence de ces tumeurs pancréatiques acineuses chez les rats mâles pour le risque cancérogène chez l'humain n'est pas élucidée.

Mutagenèse

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

Altération de la fertilité

Aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité ou la reproduction chez des rats traités par des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ cinq fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m^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 traités à des doses allant jusqu'à respectivement 50, 30 et 25 fois la dose quotidienne humaine de 3600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m^2).

La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance fœtale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1000 ou 3000 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse et chez des rates ayant reçu 2000 mg/kg avant et pendant l'accouplement et pendant toute la gestation. Ces doses correspondent à environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg exprimée en mg/m^2.

Aucun effet n'a été observé chez des souris gravides ayant reçu 500 mg/kg/jour (environ 1/2 de la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m^2).

Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose a été observée chez des rats traités par 2000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1000 et 2000 mg/kg/jour dans une étude périnatale et postnatale. La signification de ces observations n'est pas connue, mais elles ont été associées à un retard de développement. Ces doses représentent également environ 1 à 5 fois la dose humaine de 3600 mg 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 pendant 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'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon prégélatinisé, talc.

Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), érythrosine (E127), jaune orangé S (E110),

Encres noires d'impression :

Opacode S-1-27794 noire (composition : vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, alcool n-butylique, eau purifiée, méthanol dénaturé 74 OP, alcool isopropylique).

Tek Print noir SW-9008 (composition : gomme laque, éthanol anhydre, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, solution d'ammoniaque concentrée, oxyde de fer noir E172, hydroxyde de potassium, eau purifiée).

Opacode S-1-277002 noire (vernis à la gomme laque, oxyde de fer noir, propylène glycol, alcool n-butylique, eau purifiée, éthanol anhydre, alcool isopropylique, hydroxyde d'ammonium).

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 25°C, dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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 366 785 1 4 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/PVDC/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