

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gabapentine Teva 100 mg gélules
Gabapentine Teva 300 mg gélules
Gabapentine Teva 400 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de gabapentine.
Chaque gélule contient 300 mg de gabapentine.
Chaque gélule contient 400 mg de gabapentine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule (gélule)

100 mg : gélule (d'une longueur d'environ 16 mm), avec un corps opaque blanc avec « TV 3494 » imprimé en noir et un capuchon opaque marron clair avec « TV 3494 » imprimé en blanc.

300 mg : gélules (d'une longueur d'environ 19 mm), avec un corps opaque jaune avec « TV 3495 » imprimé en noir et une capsule opaque marron clair avec « TV 3495 » imprimé en noir.

400 mg : gélule (d'une longueur d'environ 22 mm), avec un corps opaque orange avec « TV 3496 » imprimé en noir et une capsule opaque marron clair avec « TV 3496 » imprimé en noir.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie

Gabapentine Teva est indiqué 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).

Gabapentine Teva est indiqué 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

Gabapentine Teva est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne douloureuses 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. Schéma 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

Interruption du traitement par la gabapentine

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la gabapentine doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'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 3.600 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 3 600 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 1 800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2 400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3 600 mg/jour il est de 3 semaines au total. Des posologies allant jusqu'à 4 800 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 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 3 600 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 1 800 mg/jour est d'une semaine, pour atteindre 2 400 mg/jour il est de 2 semaines au total et pour atteindre 3 600 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 douloureuses, 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 rénale

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 à administrer à la dose 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 (p.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 (p. 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 provoquer une réaction anaphylactique. Dans les cas signalés, les signes et symptômes étaient les suivants : difficulté respiratoire, gonflement des lèvres, de la gorge et de la langue, et hypotension nécessitant un traitement d'urgence. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter le traitement par gabapentine et consulter immédiatement un médecin en cas de signes ou de symptômes d'anaphylaxie (voir rubrique 4.8).

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec 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 idées et des comportements suicidaires ont été observés chez des patients traités par gabapentine dans l'expérience acquise depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

Il faut conseiller aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent. Les patients doivent être surveillés pour détecter des signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. L'interruption du traitement par gabapentine doit être envisagée en présence 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 considéré comme étant 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, qui pourraient augmenter la survenue de lésions accidentelles (chutes). Après la mise sur le marché, des notifications de confusion, perte de connaissance et détérioration mentale ont aussi été rapportées. Par conséquent, les patients doivent être avertis d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

Utilisation concomitante avec des opiacés et d'autres dépresseurs du SNC

Les patients qui nécessitent un traitement concomitant avec des dépresseurs du système nerveux central (SNC), dont les opiacés, doivent être étroitement surveillés pour détecter les signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire. Les patients qui utilisent concomitamment la gabapentine et la morphine peuvent présenter une augmentation des concentrations de gabapentine. La dose de gabapentine, ou le traitement concomitant avec des dépresseurs du SNC, dont les opiacés, doit être réduit(e) en conséquence (voir rubrique 4.5).

Il est recommandé de faire preuve de prudence lors de la prescription concomitante de la gabapentine avec des opiacés du fait du risque de dépression du SNC. Dans le cadre d'une étude d'observation cas-témoins imbriquée sur les utilisateurs d'opiacés et réalisée à l'échelle de la population, la co-prescription d'opiacés et de gabapentine était associée à un risque accru de décès lié aux opiacés en comparaison à la prescription des seuls opiacés (rapport des chances ajusté [aOR], 1,49 [IC de 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 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 oedème 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 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 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.

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des cas de dépression respiratoire, de sédation et de décès associés à l'utilisation concomitante de gabapentine et de dépresseurs du SNC, dont les opiacés, ont été rapportés spontanément et dans la littérature. Dans certains de ces rapports, les auteurs ont considéré que l'association de gabapentine et d'opiacés constituait un problème spécifique chez les patients fragiles, chez les patients âgés, chez les patients souffrant d'une grave maladie respiratoire sous-jacente, chez les patients sous polymédication et chez ceux souffrant de troubles liés à l'abus d'une substance.

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 qui nécessitent un traitement concomitant avec des opiacés, pour détecter les signes de dépression du SNC, tels que somnolence, sédation et dépression respiratoire et la dose de gabapentine ou d'opiacé 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'antiacides 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 en général

Des conseils concernant le risque potentiel, lié à la fois aux crises épileptiques et au traitement antiépileptique, pour le fœtus doivent être donnés par un spécialiste aux femmes qui sont en âge de procréer et en particulier aux femmes envisageant une grossesse ou qui sont enceintes. La nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour l'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. Il faut privilégier la monothérapie aussi souvent que possible car la polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque de malformations congénitales plus élevé que le traitement en monothérapie, selon les antiépileptiques utilisés.

Risque lié à la gabapentine

La gabapentine traverse le placenta humain.

Les données d'une étude observationnelle nordique portant sur plus de 1 700 grossesses exposées à la gabapentine au cours du premier trimestre n'ont montré aucune augmentation du risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés à la gabapentine par rapport aux enfants non exposés et par rapport aux enfants exposés à la prégabaline, à la lamotrigine et à la prégabaline ou à la lamotrigine. De même, aucune augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux n'a été observé chez les enfants exposés à la gabapentine pendant la grossesse.

Il y avait des preuves limitées d'un risque plus élevé d'insuffisance pondérale à la naissance et d'accouchement prématuré, mais pas de mortinatalité, de nouveau-né petit pour l'âge gestationnel, de score d'Apgar faible à 5 minutes ou de microcéphalie chez les nouveau-nés de femmes exposées à la gabapentine.

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

La gabapentine peut être utilisée pendant le premier trimestre de la grossesse si cela s'avère cliniquement nécessaire.

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

Les études effectuées chez l'animal ne révèlent aucun effet sur la fertilité (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 particulièrement 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 ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), 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 réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique avec une 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	
Très fréquent	Infection virale
Fréquent	Pneumonie, infection des voies respiratoires, infection des voies urinaires, infection, otite moyenne
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent	Leucopénie
Fréquence indéterminée	<i>Thrombocytopénie</i>
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réactions allergiques (par exemple : urticaire)
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome d'hypersensibilité (réaction systémique à manifestation variable qui peut comporter de la fièvre, une éruption cutanée, une hépatite, une lymphadénopathie, une éosinophilie, et parfois d'autres signes et symptômes), anaphylaxie (voir rubrique 4.4)</i>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Anorexie, augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Hyperglycémie (le plus souvent observée chez des patients diabétiques)
Rare	Hypoglycémie (le plus souvent observée chez des patients diabétiques)
Fréquence indéterminée	<i>Hyponatrémie</i>
Affections psychiatriques	
Fréquent	Agressivité, confusion et labilité émotionnelle, dépression, anxiété, nervosité, trouble de la pensée
Peu fréquent	Agitation
Fréquence indéterminée	<i>Idées suicidaires, hallucinations, dépendance au médicament</i>
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Somnolence, étourdissements, ataxie
Fréquent	Convulsions, hyperkinésie, dysarthrie, amnésie, tremblement, insomnie, céphalées, troubles sensitifs tels que paresthésie, hypoesthésie, troubles de la coordination, nystagmus,

	augmentation, diminution ou absence de réflexes
Peu fréquent	Hypokinésie, détérioration mentale
Rare	Perte de connaissance
Fréquence indéterminée	<i>Autres mouvements anormaux (par exemple : choréoathétose, dyskinésie, dystonie)</i>
Affections oculaires	
Fréquent	Troubles visuels tels qu'amblyopie, diplopie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertige
Fréquence indéterminée	<i>Acouphènes</i>
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	<i>Pancréatite</i>
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	<i>Hépatite, ictère</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	Œdème facial, purpura le plus souvent décrit comme des ecchymoses résultant d'un traumatisme physique, éruption cutanée, prurit, acné
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, œdème de Quincke, érythème polymorphe, alopecie, éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (voir rubrique 4.4)</i>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, dorsalgie, contractions musculaires involontaires
Fréquence indéterminée	<i>Rhabdomyolyse, myoclonies</i>
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance rénale aiguë, incontinence urinaire</i>
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent	Impuissance
Fréquence indéterminée	<i>Hypertrophie mammaire, gynécomastie, dysfonctionnement sexuel (y compris modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie)</i>
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	<i>Syndrome de sevrage*, douleur thoracique. Des morts subites Inexpliquées ont été signalées mais il n'a pas été établi de relation</i>

	<i>de causalité avec le traitement par la gabapentine</i>
Investigations	
Fréquent	Diminution du nombre de globules blancs, prise de poids
Peu fréquent	Elévation des enzymes hépatiques SGOT (ASAT), SGPT (ALAT) et bilirubine
Fréquence indéterminée	<i>Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang</i>
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Lésions accidentelles, 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 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).

En raison du stade final de l'insuffisance rénale chez les patients hémodialysés, une myopathie associée à des taux élevés de créatinine kinase a été rapportée.

Des infections des voies 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 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.

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.

Des surdosages en gabapentine, en particulier en association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC, peuvent conduire à 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 8 000 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 plusieurs modèles animaux d'épilepsie. La gabapentine ne possède pas d'affinité pour les récepteurs GABAA ou GABAB ni ne modifie le métabolisme du GABA. Elle ne se lie pas à d'autres récepteurs de neurotransmetteurs du cerveau et n'interagit pas avec les canaux sodiques. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous-unité $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants et il est supposé que la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ pourrait jouer un rôle dans les effets anticonvulsivants de la gabapentine chez l'animal.

Le test d'un large échantillon ne suggère pas d'autres cibles du médicament que la sous-unité $\alpha 2\delta$.

Les résultats de plusieurs modèles précliniques indiquent que l'activité pharmacologique de la gabapentine peut être médiée via la liaison à la sous-unité $\alpha 2\delta$ par une réduction de la libération de neurotransmetteurs excitateurs dans des régions du système nerveux central. Cette activité peut être à la base de l'activité anticonvulsivante de la gabapentine. La pertinence de ces actions de la gabapentine concernant ses effets anticonvulsivants chez l'homme reste à établir.

La gabapentine s'avère également efficace dans plusieurs modèles animaux précliniques de douleur. La liaison spécifique de la gabapentine à la sous-unité $\alpha 2\delta$ est supposée entraîner plusieurs actions différentes susceptibles d'être à l'origine de l'activité analgésique dans des modèles animaux. L'activité analgésique de la gabapentine peut s'exercer dans la moelle épinière ainsi que dans les centres cérébraux supérieurs par le biais d'interactions avec des voies inhibitrices descendantes de la douleur. La pertinence de ces propriétés précliniques pour 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 :

Tableau 3. Taux de réponse selon l'âge

Réponse ($\geq 50\%$ 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 répétées. 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 4.

Tableau 4. résumé des paramètres pharmacocinétiques moyens (cv, %) a 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} (µg/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) 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_{1/2} = 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 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 à fonction mixte responsables du métabolisme des médicaments.

Elimination

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 hémodialisés (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 chez 24 enfants sains âgés de 1 mois à 48 mois, une exposition de 30 % approximativement plus faible (ASC), une C_{max} plus faible et une clairance par kg de poids corporel plus élevée ont été observées par rapport aux données disponibles rapportées 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), p.ex. Ae%, CL/F, Vd/F. La pharmacocinétique d'élimination (paramètres pharmacocinétiques n'incluant pas des paramètres F tels que CL_r et t_{1/2}) est mieux décrite par une pharmacocinétique linéaire. Les concentrations plasmatiques de gabapentine à l'état d'équilibre sont prévisibles d'après les données en administration unique.

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 2 000 mg/kg/jour et à des rats à des doses de 250, 1.000 et 2 000 mg/kg/jour pendant deux ans. Une augmentation statistiquement significative de l'incidence de tumeurs cellulaires pancréatiques acineuses a été retrouvée uniquement chez les rats mâles à la dose la plus forte. Les concentrations plasmatiques maximales du médicament atteintes chez les rats traités par 2 000 mg/kg/jour sont 10 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques atteintes chez les sujets traités par 3.600 mg/jour. Les tumeurs cellulaires 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 cellulaires 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 structurales 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 2.000 mg/kg (environ cinq fois la dose quotidienne maximale humaine exprimée en mg/m² 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 3 600 mg (respectivement quatre, cinq ou huit fois la dose quotidienne humaine exprimée en mg/m²).

La gabapentine a induit un retard d'ossification au niveau du crâne, des vertèbres, des pattes avant et des pattes arrière chez les rongeurs, indiquant un retard de croissance fœtale. Ces effets sont survenus chez des souris gravides ayant reçu des doses orales de 1.000 ou 3.000 mg/kg/jour au cours de l'organogenèse et chez des rates ayant reçu 2 000 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 3 600 mg exprimée en mg/m².

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/m²).

Une augmentation de l'incidence d'hydro-uretères et/ou d'hydronéphrose a été observée chez des rats traités par 2 000 mg/kg/jour dans une étude de la fertilité et de la reproduction générale, par 1 500 mg/kg/jour dans une étude de tératologie et par 500, 1 000 et 2 000 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 3 600 mg exprimée en mg/m².

Dans une étude de tératologie chez le lapin, une augmentation de l'incidence des pertes fœtales postimplantatoires a été observée chez des lapins femelles recevant 60, 300 et 1 500 mg/kg/jour administrés au cours de l'organogenèse. Ces doses représentent environ 0,3 à 8 fois la dose quotidienne humaine de 3 600 mg exprimée en mg/m². Les marges de sécurité sont insuffisantes pour exclure le risque de ces effets chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Amidon de maïs
Mannitol (E421)
Talc (E553b)

Enveloppe de la gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Eau purifiée

Laurilsulfate de sodium

Encre d'impression :

Encre d'impression noire :

Gomme laque (E904)

Oxyde de fer noir (E172)

100 mg:

Encre d'impression blanche :

Gomme laque (E904)

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

Plaquettes/ plaquettes prédécoupées unitaires :
30 mois

Flacon en PEHD :
30 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/PVdC//Alu contenant 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 gélules ou plaquettes prédécoupées unitaires en PVC/PVdC//Alu contenant 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 90x1, 100x1 ou 200x1 gélules.

Flacon en HDPE avec fermeture de sécurité enfant en polyéthylène contenant 50, 100 ou 200 gélules.

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 MARCHÉ

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

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

100 mg: BE663788 (plaquette)

100 mg: BE663789 (flacon)

300 mg: BE663790 (plaquette)

300 mg: BE663791 (flacon)

400 mg: BE663792 (plaquette)

400 mg: BE663793 (flacon)

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

Date de première autorisation : 21/01/2025

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 01/2025.