

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **Capsules de gabapentine USP**

^{Pr} **Comprimés de gabapentine USP**

Gabapentine

Capsules à 100 mg, 300 g et 400 mg

Comprimés à 600 mg et 800 mg

Antiépileptique

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St-Charles, suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Date de révision :
Le 20 mars 2020

Numéro de contrôle : **237147**

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	3
SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSE.....	15
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
STABILITÉ ET CONSERVATION	18
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE.....	25
RÉFÉRENCES.....	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	29

Pr Capsules de gabapentine USP
Pr Comprimés de gabapentine USP

(Gabapentine)

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE
LA SANTÉ**

SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules : 100 mg, 300 mg, et 400 mg	Les capsules contiennent: gabapentine, copovidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs, poloxamère. Les enveloppes de capsules contiennent : gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (les trois concentrations), oxyde de fer jaune (capsules à 300 mg et à 400 mg), oxyde de fer rouge (capsules à 400 mg).
Orale	Comprimés : 600 mg et 800	Copovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, amidon de maïs poloxamère 407 et talc purifié.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP (gabapentine) sont indiqués comme traitement adjuvant dans l'épilepsie non maîtrisée de façon satisfaisante par le traitement usuel.

Gériatrie (>65 ans) :

Aucune étude systématique n'a été menée en gériatrie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Pédiatrie (<18 ans) :

L'efficacité et l'innocuité ne sont pas établies chez l'enfant de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

Les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP (gabapentine) sont contre-indiqués en présence d'hypersensibilité démontrée à la gabapentine ou à tout autre ingrédient de la formulation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'usage concomitant de les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès.

- Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

Généralités

La gabapentine n'est pas considérée comme efficace contre le petit mal épileptique (absence); il faut donc l'utiliser avec prudence en présence d'épilepsie mixte comprenant des absences.

Arrêt du traitement par Neurontin

Comme pour les autres anticonvulsivants, il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de gabapentine à cause du risque de recrudescence des crises. Dans les rapports de pharmacovigilance, on a signalé des manifestations indésirables par suite de l'arrêt soudain du traitement par la gabapentine, dont l'anxiété, l'insomnie, les nausées, les douleurs et la transpiration (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit*). Lorsque le clinicien juge bon de réduire la dose du médicament, d'en cesser l'administration ou de le remplacer par un autre agent, il doit le faire graduellement sur une période d'au moins 1 semaine (ou plus longtemps, s'il le juge nécessaire).

Système nerveux

Le traitement par la gabapentine a entraîné des étourdissements et de la somnolence, ce qui pourrait accroître le risque de blessure accidentelle (chute). On a également rapporté, après la commercialisation, des cas d'agitation, de confusion, de perte de connaissance et d'altération mentale. Par conséquent, il faut prévenir les patients d'agir avec prudence jusqu'à ce qu'ils connaissent bien les effets possibles de ce médicament (*voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Populations particulières*).

Dépression respiratoire

La gabapentine a été associée à une dépression du système nerveux central (SNC) se manifestant entre autres par la sédation, la somnolence et la perte de connaissance, ainsi que des cas graves de dépression respiratoire. Les patients ayant une mauvaise fonction respiratoire, une maladie respiratoire ou neurologique, ou une insuffisance rénale, et les patients âgés ont un risque plus élevé de présenter ces effets indésirables sévères. L'administration concomitante de dépresseurs du SNC et de gabapentine est aussi un facteur pouvant contribuer à l'apparition de ces effets.

Administration avec des opioïdes

L'administration concomitante d'opioïdes et de gabapentine augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Les concentrations de gabapentine peuvent augmenter chez les patients qui reçoivent aussi des opioïdes (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Chez les patients qui doivent être traités de façon concomitante par des opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC, il faut surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme traduisant une dépression du SNC et, le cas échéant, réduire la dose de gabapentine ou d'opioïde en conséquence.

Facultés mentales

Les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses. Les patients sous les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP ne devraient pas conduire jusqu'à ce qu'ils acquièrent suffisamment d'expérience avec les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP pour juger si leurs facultés sont affaiblies par la prise de ce médicament. Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. On doit avertir les patients de s'abstenir d'activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient certains que gabapentine ne provoque pas chez eux d'effets indésirables.

Cancérogenèse et mutagenèse

Lors des études de cancérogenèse, la gabapentine à 2000 mg / kg (taux plasmatique résultant = 14

fois le taux plasmatique mesuré chez l'humain à 2400 mg / jour) faisait augmenter la fréquence des adénomes et des carcinomes des cellules acineuses du pancréas chez le rat mâle, mais pas chez le rat femelle, ni chez la souris. On ignore la portée éventuelle, pour l'humain, de ces tumeurs des cellules acineuses du pancréas du rat mâle, d'autant plus que, chez l'humain, le cancer pancréatique prédominant atteint le canal excréteur et non les cellules acineuses (voir **TOXICOLOGIE, Cancérogenèse et mutagenèse**).

Dépendance/Tolérance

Le risque d'abus et de dépendance n'a pas été évalué chez l'humain. Des cas d'abus de la gabapentine et de dépendance à ce médicament ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance. Il s'agissait de patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et suivant des indications non approuvées. La plupart d'entre eux avaient des antécédents de polytoxicomanie ou avaient pris la gabapentine pour atténuer les symptômes de sevrage liés à l'abandon d'autres substances. Comme avec tout autre médicament agissant sur le SNC, le médecin traitant doit vérifier soigneusement la présence d'antécédents de toxicomanie et, le cas échéant, surveiller étroitement l'apparition de signes d'abus ou de mésusage de gabapentine (p. ex., acquisition d'une tolérance, augmentation de la dose par le patient lui-même et signes de toxicophilie).

De rares cas de symptômes de sevrage survenus peu après l'arrêt du traitement chez des patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et suivant des indications non approuvées ont été signalés après la commercialisation. Ces symptômes (agitation, désorientation et confusion), qui s'étaient manifestés après une soudaine interruption du traitement, ont disparu après la reprise de celui-ci. La plupart des patients concernés avaient des antécédents de polytoxicomanie ou avaient pris la gabapentine pour atténuer les symptômes de sevrage liés à l'abandon d'autres substances.

Hypersensibilité

Réactions cutanées sévères

On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit. En présence de signes et symptômes évocateurs de ces affections, il faut interrompre immédiatement le traitement par

la gabapentine (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions systémiques et des cas d'urticaire et d'œdème angioneurotique, chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

Des réactions d'hypersensibilité systémiques sévères, voire mortelles, comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, ont été signalées chez des patients traités par des antipileptiques, y compris la gabapentine.

Il importe de souligner que les premiers signes d'hypersensibilité, comme la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présents même si aucune éruption cutanée n'est apparente. En présence de tels signes ou symptômes, il faut évaluer immédiatement l'état du patient. Si l'examen étiologique ne révèle aucune autre cause possible, il faut mettre fin à l'administration de gabapentine.

Avant la mise en route d'un traitement par la gabapentine, il faut expliquer au patient que l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes et symptômes d'hypersensibilité, comme la fièvre ou une lymphadénopathie, peut être annonciatrice d'une manifestation indésirable grave et qu'il faut en informer un médecin sans tarder.

Anaphylaxie

La gabapentine peut causer des réactions anaphylactiques. Dans les cas signalés, les signes et les symptômes comprenaient la difficulté à respirer, l'enflure des lèvres, de la gorge et de la langue, et l'hypotension ayant nécessité un traitement d'urgence. Il faut aviser les patients de cesser leur traitement par la gabapentine et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent des signes ou des symptômes d'anaphylaxie.

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont déjà été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants pour diverses indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque raison que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. Il faut avertir les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin s'ils commencent à avoir des idées ou des comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA regroupant un certain nombre d'essais à répartition aléatoire et contrôlés par placebo, où des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications, a montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On n'en connaît pas la raison.

Au total, 43 892 patients ont participé aux études cliniques contrôlées par placebo incluses dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et dans la majorité de ces cas, le médicament était administré (anticonvulsivant ou placebo) en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont pour la plupart reçu l'anticonvulsivant ou un placebo en traitement d'appoint à d'autres médicaments contre l'épilepsie (c.-à-d., les patients des deux groupes de traitement ont donc reçu un ou plusieurs anticonvulsivants). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants contre 0,24 % chez les patients sous placebo) se rapporte en grande partie à des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas d'évaluer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prenaient des anticonvulsivants, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude et que la prise d'autres anticonvulsivants par les patients des deux groupes est un facteur confusionnel qui complique la comparaison avec le placebo.

Populations particulières

Grossesse : D'après des données obtenues chez l'animal, la gabapentine peut être dangereuse pour le fœtus (*voir TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction*). Lors d'études non cliniques menées sur des souris, des rats et des lapins, la gabapentine s'est avérée toxique pour le développement (causant entre autres des anomalies squelettiques et viscérales fœtales plus fréquentes ainsi qu'une augmentation de la mortalité embryofœtale) lorsqu'elle était administrée à des femelles gravides à des doses inférieures à la dose maximale recommandée pour les humains (DMRH), soit 3600 mg/jour, calculées en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Pouvoir tératogène : La gabapentine traverse la barrière placentaire chez l'humain. Bien qu'aucune étude comparative rigoureuse n'ait été réalisée chez la femme enceinte, l'utilisation de la gabapentine a été associée à des complications liées à la grossesse et à des malformations congénitales, tant dans la littérature que dans les registres de grossesses. Étant donné que le risque chez l'humain n'est pas certain, la gabapentine ne doit être administrée à la femme enceinte que si les bienfaits éventuels pour la mère justifient le risque pour le fœtus. Pour toute femme qui décide de devenir enceinte pendant un traitement par Gabapentin Capsules USP et Gabapentin Comprimés USP, il convient de réévaluer soigneusement l'emploi du médicament.

Registre de grossesses : Les médecins sont invités à encourager les patientes traitées par les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP à s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry* si elles deviennent enceintes. Pour s'y inscrire, les patientes doivent elles-mêmes composer le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Allaitement : La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas d'études comparatives sur les effets de la gabapentine sur le nourrisson allaité. Étant donné les effets indésirables graves possibles chez le nourrisson allaité, il convient de décider s'il y a lieu de mettre fin à l'allaitement maternel ou de cesser le traitement par les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP, en tenant compte des bienfaits du médicament pour la mère.

Pédiatrie : L'efficacité et l'innocuité ne sont pas établies chez l'enfant de moins de 18 ans. Les données recueillies sur 39 patients de 12 à 18 ans durant les essais cliniques à double insu contrôlés par placebo ont montré que la gabapentine, à 900-1200 mg / jour, est supérieure au placebo pour diminuer la fréquence des crises. On n'a pas évalué de dose dépassant 1200 mg / jour. Les données d'innocuité montrent que la fréquence des réactions indésirables, chez ces patients, était semblable à celle observée chez les adultes.

Lors d'essais cliniques contrôlés comprenant des enfants de 3-12 ans (N=323), on rapportait plus souvent sous gabapentine que sous placebo des réactions indésirables psychiatriques (p. ex. : labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie et troubles de la pensée).

Gériatrie : Aucune étude systématique n'a été menée en gériatrie. Les réactions indésirables signalées chez 59 patients de plus de 65 ans, sous gabapentine, ne différaient pas de celles signalées chez les plus jeunes. Toutefois, le petit nombre de patients et la durée limitée de l'exposition ne permettaient pas de formuler de conclusion définitive quant à l'influence de l'âge sur le type et la fréquence des réactions indésirables associées à la gabapentine.

La gabapentine étant principalement éliminée par excrétion urinaire, un ajustement posologique pourrait être requis en gériatrie, par suite de fonction rénale réduite (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les données provenant des essais cliniques n'indiquent pas qu'il soit nécessaire de vérifier régulièrement les épreuves de laboratoire pour vérifier l'innocuité du médicament. La gabapentine peut être associée à d'autres antiépileptiques courants sans crainte de perturber le taux sérique de la gabapentine ou des autres antiépileptiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Généralités

Effets indésirables courants du médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent sous gabapentine en association avec d'autres antiépileptiques, et observés moins souvent sous placebo, étaient : somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue, nystagmus et tremblements (voir tableau 1).

Effets indésirables ayant motivé l'arrêt du traitement

Lors des essais cliniques contrôlés par placebo, ≈6,4 % des 543 patients sous gabapentine ont mis fin au traitement par suite de réactions indésirables, par rapport à ≈4,5 % des 378 participants sous placebo. Les effets indésirables ayant le plus souvent motivé l'abandon étaient : somnolence (1,2 %), ataxie (0,8 %), fatigue (0,6 %), nausées/vomissements (0,6 %) et étourdissements (0,6 %).

Effets indésirables rapportées au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables pourrait y différer de celle observée en pratique. Cette fréquence ne saurait être comparée à celle obtenue lors d'essais cliniques sur un autre produit. Les informations provenant d'essais cliniques permettent d'identifier les réactions indésirables liées au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Fréquence lors des essais cliniques contrôlés

Adultes

On a administré des doses multiples de gabapentine à 543 patients atteints de crises partielles lors d'études contrôlées par placebo de 12 semaines. Durant ces études, la gabapentine (à 600, 900, 1200 ou 1800 mg par jour) ou un placebo étaient ajoutés au traitement antiépileptique habituel du patient. Les signes et les symptômes apparus durant le traitement chez ≥ 1 % des participants à ces études sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 Essais cliniques contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint – Effets indésirables en cours de traitement - Fréquence ≥ 1 % sous gabapentine + supérieure à la fréquence sous placebo).

	Gabapentin^a n = 543 (%)	Placebo^a n = 378 (%)
Organisme entier		
Fatigue	11,0	5,0
Prise de poids	2,9	1,6
Dorsalgie	1,8	0,5
Œdème périphérique	1,7	0,5
Système cardiovasculaire		
Vasodilatation	1,1	0,3
Appareil digestif		
Dyspepsie	2,2	0,5
Sécheresse de la bouche ou de gorge	1,7	0,5
Constipation	1,5	0,8
Troubles dentaires	1,5	0,3
Augmentation de l'appétit	1,1	0,8
Systèmes hématopoïétique lymphatique		
Leucopénie	1,1	0,5
Appareil locomoteur		
Myalgie	2,0	1,9
Fracture	1,1	0,8
Système nerveux		
Somnolence	19,3	8,7
Étourdissements	17,1	6,9
Ataxie	12,5	5,6
Nystagmus	8,3	4,0
Tremblements	6,8	3,2
Nervosité	2,4	1,9
Dysarthrie	2,4	0,5
Amnésie	2,2	0,0
Dépression	1,8	1,1
Pensées anormales	1,7	1,3
Secousses cloniques	1,3	0,5
Coordination anormale	1,1	0,3
Appareil respiratoire		
Rhinite	4,1	3,7
Pharyngite	2,8	1,6
Toux	1,8	1,3
Peau et annexes cutanées		
Excoriations	1,3	0,0

Prurit	1,3	0,5
Appareil génito-urinaire		
Impuissance	1,5	1,1
Organes sensoriels		
Diplopie	5,9	1,9
Amblyopie	4,2	1,1
Anomalies des résultats de laboratoire		
Diminution du nombre de globules blancs	1,1	0,5

^aAjouté au traitement antiépileptique de base

Comme Gabapentin a été employé en association avec d'autres antiépileptiques dans la plupart des cas, il a été impossible de déterminer à quel(s) agent(s) ces effets indésirables étaient dus.

Effets indésirables proportionnelles à la dose apparues durant le traitement

Parmi les effets indésirables apparues durant le traitement, sous gabapentine, la somnolence et l'ataxie semblaient proportionnelles à la dose. Sous 1800 mg / jour (n=54; 1 essai contrôlé) la fréquence de certaines effets indésirables (nyctagmus [20,4 %], tremblements [14,8 %], rhinite [13 %], œdème périphérique [7,4 %], incoordination, dépression et myalgie [5,6 % chacune]) doublait par rapport à celle observée sous 600-1200 mg / jour (n=489; plusieurs essais contrôlés). Les effets indésirables, généralement légères ou modérées, duraient environ 2 semaines (médiane).

Les données provenant d'études ouvertes, non contrôlées, à long terme indiquent que la gabapentine au long cours n'est associée à aucune réaction indésirable nouvelle ou inhabituelle.

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques

Les réactions indésirables survenues chez ≥ 1 % des 2074 patients de l'ensemble des essais cliniques (dont quelques-uns seulement contrôlés par placebo) sont énumérées ci-dessous. Au cours de ces études, les événements indésirables étaient notés par les investigateurs selon la terminologie de leur choix. Dans le but de fournir une estimation valable de la proportion des personnes ayant présenté des réactions indésirables, les réactions semblables ont été groupées dans un nombre plus restreint de catégories normalisées à l'aide de la terminologie modifiée du dictionnaire COSTART. La liste qui suit est établie à partir de ces catégories. Les fréquences indiquées représentent donc la proportion des 2074 patients sous gabapentine ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant le traitement de gabapentine. Toutes les réactions rapportées sont énumérées, sauf celles figurant déjà au tableau 1, celles où les termes utilisés étaient trop généraux pour être informatifs et celles ne pouvant raisonnablement être attribuées au médicament.

Les réactions sont classées par système et énumérées par fréquence décroissante, en fonction des définitions suivantes : fréquentes (au moins 1 / 100 patients), peu fréquentes (entre 1 / 100, et 1 / 1000), ou rares (moins de 1 / 1000 patients).

Organisme entier : *fréquentes* : asthénie, malaise, œdème facial; *peu fréquentes* : allergie, œdème généralisé, perte de poids, frissons; *rares* : sensations bizarres, lassitude, intolérance à l'alcool, sensation de « gueule de bois ».

Système cardiovasculaire : *fréquentes* : hypertension; *peu fréquentes* : hypotension, angine, troubles vasculaires périphériques, palpitations, tachycardie, migraine, souffle cardiaque; *rares* : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, thrombophlébite, thrombophlébite profonde, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose pulmonaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie, extrasystoles auriculaires, frottement péricardique, bloc cardiaque, embolie pulmonaire, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, épanchement péricardique, péricardite.

Appareil digestif : *fréquentes* : anorexie, flatulence, gingivite; *peu fréquentes* : glossite, hémorragie gingivale, soif, stomatite, ptyalisme, gastroentérite, hémorroïdes, sang dans les selles, incontinence fécale, hépatomégalie; *rare* : dysphagie, éructations, pancréatite, ulcère peptique, colite, ulcères de la bouche, couleur anormale des dents, perlèche, hypertrophie des glandes salivaires, hémorragie des lèvres, œsophagite, hernie hiatale, hématoméso, proctite, côlon irritable, hémorragie rectale, spasmes œsophagiens.

Système endocrinien : *rare* : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre, hypoestrogénie, insuffisance ovarienne, épидидymite, enflure des testicules, aspect cushingoïde.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : *fréquentes* : purpura (généralement décrit comme : ecchymoses après traumatisme); *peu fréquentes* : anémie, thrombocytopénie, adénopathie; *rare* : augmentation du décompte des leucocytes, lymphocytose, lymphome non hodgkinien, prolongation du temps de saignement.

Appareil locomoteur : *fréquentes* : arthralgie; *peu fréquentes* : tendinite, arthrite, raideur articulaire, enflure articulaire, signe de Romberg; *rare* : costochondrite, ostéoporose, bursite, contracture.

Système nerveux : *fréquentes* : vertiges, hyperkinésie, paresthésie, réflexes diminués ou absents, réflexes accrus, anxiété, hostilité; *peu fréquentes* : tumeurs du SNC, syncope, rêves anormaux, aphasie, hypoesthésie, hémorragie intracrânienne, hypotonie, dysesthésie, parésie, dystonie, hémiplégie, paralysie faciale, stupeur, dysfonctionnement cérébelleux, signe de Babinski, diminution du sens de la position, hématome sous-dural, apathie, hallucinations, libido diminuée ou absente, agitation, paranoïa, dépersonnalisation, euphorie, sensation d'ivresse, sensation

« droguée », tentative de suicide, psychose; *rare* : choréo-athétose, dyskinésie orofaciale, encéphalopathie, paralysie d'un nerf, troubles de la personnalité, libido accrue, manque d'entrain, apraxie, trouble de la motricité fine, méningisme, myoclonie locale, hyperesthésie, hypokinésie, manie, névrose, hystérie, réaction antisociale et suicide.

Appareil respiratoire : *fréquentes* : pneumonie; *peu fréquentes* : épistaxis, dyspnée, apnée; *rare* : mucosité, pneumonie d'aspiration, hyperventilation, hoquet, laryngite, obstruction nasale, ronflement, bronchospasme, hypoventilation, œdème pulmonaire.

Peau et annexes cutanées : *peu fréquentes* : alopecie, eczéma, peau sèche, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès; *rare* : zona, couleur anormale de la peau, papules, photosensibilité, ulcère à la jambe, séborrhée du cuir chevelu, psoriasis, desquamation, macération, nodules cutanés, nodules sous-cutanés, mélanose, nécrose cutanée, enflure localisée.

Appareil génito-urinaire : *peu fréquentes* : hématurie, dysurie, fréquence mictionnelle accrue, cystite, rétention urinaire, incontinence urinaire, hémorragie vaginale, aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, cancer du sein, anorgasmie, troubles de l'éjaculation; *rare* : douleur rénale, leucorrhée, prurit génital, calcul rénal, insuffisance rénale aiguë, anurie, glycosurie, syndrome néphrotique, nycturie, pyurie, urgence mictionnelle, douleur vaginale, mastodynie et douleur aux testicules.

Organes des sens : *fréquentes* : troubles visuels; *peu fréquentes* : cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleur oculaire, déficit du champ visuel, photophobie, ptosis unilatéral ou bilatéral, hémorragie oculaire, orgelet, hypoacousie, otalgie, acouphène, otite interne, otite,

agueusie, dysgueusie, tressautement palpébral, impression d'oreille pleine; *rare* : démangeaison oculaire, troubles de l'accommodation, perforation du tympan, phonophobie, troubles de la focalisation, larmoiement, rétinopathie, glaucome, iritis, troubles de la cornée, dysfonctionnement lacrymal, dégénérescence oculaire, cécité, dégénérescence rétinienne, myosis, chorioretinite, strabisme, dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, labyrinthite, otite externe et anomalies olfactives.

Effets indésirables rapportés en pharmacovigilance

On a signalé, chez des patients épileptiques, des cas de mort subite inexpliquée pour lesquels le rapport causal avec le traitement par la gabapentine n'a pas été établi.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, et qui pourraient n'avoir aucun rapport causal avec la gabapentine, sont les suivants : agitation, réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, hausse du taux sanguin de créatine kinase, anomalie de la glycémie, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, chute, gynécomastie, dysfonctionnement hépatique, hépatite, hépatite cholestatique, hépatite fulminante, hyperglycémie, hypoglycémie, hypersensibilité, hyponatrémie, jaunisse, perte de connaissance, pancréatite, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse, dysfonction sexuelle (incluant modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasme), syndrome de Stevens-Johnson.

On a également signalé des manifestations indésirables par suite de l'arrêt soudain du traitement par la gabapentine, les plus fréquentes étant l'anxiété, l'insomnie, les nausées, les douleurs et la transpiration.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Des études *in vitro* ont évalué le potentiel d'inhibition, par la gabapentine, des principales enzymes des cytochromes P₄₅₀ régissant la biotransformation des médicaments et des xénobiotiques (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4) à partir de substrats spécifiques de chaque isoforme et de préparations de microsomes hépatiques humains. Seule la plus forte concentration étudiée (171 mcg / ml; 1 mM) produisait une légère inhibition (14-30 %) de l'isoforme CYP2A6. On n'observait aucune inhibition par la gabapentine des autres isoformes étudiées, jusqu'à 171 mcg / ml ($\approx 15 \times$ la C_{max} à 3600 mg / jour). La gabapentine n'induit pas les enzymes des cytochromes P₄₅₀.

Au taux plasmatique associé à la dose maximale recommandée de gabapentine (3600 mg / jour; C_{max} = 11,6 mcg / ml), une interaction métabolique entre la gabapentine et un médicament dont la clairance est régie par les principales enzymes des cytochromes P₄₅₀ est peu probable.

Chez l'humain, la gabapentine ne subit pas de biotransformation appréciable; elle ne nuit pas à la biotransformation d'autres antiépileptiques courants (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions avec des médicaments, Antiépileptiques**). De plus, la gabapentine se lie peu aux protéines plasmatiques (≈ 3 %); elle est éliminée uniquement par voie rénale, sous forme inchangée (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). On n'a donc décrit que peu de cas d'interaction médicamenteuse où la pharmacocinétique de la gabapentine (ou celle d'autres médicaments coadministrés) était notablement affectée.

Interactions médicament-médicament

Les données d'interactions médicamenteuses décrites ici proviennent d'études menées chez des adultes sains ou épileptiques :

Antiépileptiques :

On n'observe aucune interaction entre la gabapentine et la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine ou le phénobarbital. La gabapentine peut donc être associée aux antiépileptiques courants sans risquer de perturber le taux plasmatique de la gabapentine ou des autres antiépileptiques.

Hydrocodone

La coadministration de doses uniques de gabapentine (125-500 mg; N=48) et d'hydrocodone (10 mg; N=50) diminuait la C_{max} et la SSC de l'hydrocodone, proportionnellement à la dose, par rapport à l'administration d'hydrocodone seule. La C_{max} et la SSC de l'hydrocodone baissaient respectivement de 2 % et 4 % après administration de 125 mg de gabapentine, et de 16 % et

22 %, après administration de 500 mg de gabapentine. On ignore le mécanisme de cette interaction. L'hydrocodone augmentait de 14 % la SSC de la gabapentine. On ignore l'ampleur de l'interaction avec de plus fortes doses de gabapentine.

Morphine

D'après un article publié, l'administration d'une capsule de 60 mg de morphine à libération contrôlée à des volontaires sains (N=12), 2 heures avant une capsule de gabapentine à 600 mg, augmentait de 44 % la SSC moyenne de la gabapentine, comparativement à la gabapentine seule. Les paramètres pharmacocinétiques de la morphine n'étaient pas affectés par la prise de gabapentine 2 heures après l'administration de morphine dans cette étude. On ignore l'ampleur de cette interaction à l'état d'équilibre, ou avec de plus fortes doses de gabapentine, car il s'agissait d'une étude sur dose unique.

Naproxène

Chez des volontaires adultes sains (N=18), la coadministration de doses uniques de naproxène sodique en capsules (250 mg) et de gabapentine (125 mg) augmentait la quantité de gabapentine absorbée de 12-15 %. La gabapentine était dénuée d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques du naproxène dans cette étude. La dose des 2 médicaments était inférieure à la dose thérapeutique. On ignore donc l'ampleur de cette interaction à l'état d'équilibre ou à travers la gamme posologique des 2 médicaments.

Contraceptifs oraux

La coadministration de gabapentine et du contraceptif Norlestrin^{MD} n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la noréthindrone ou de l'éthinylestradiol à l'état d'équilibre.

Antiacides

La coadministration de gabapentine et d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium abaisse de ≤ 20 % la biodisponibilité de la gabapentine. Bien qu'on ignore la portée clinique de cette diminution, la coadministration de gabapentine et de tels antiacides n'est pas recommandée.

Cimétidine

La baisse légère de l'excrétion rénale de la gabapentine, lors de coadministration de cimétidine, serait sans portée clinique. L'effet de la gabapentine sur la cimétidine n'a pas été évalué.

Probénécide

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

Pharmacodynamie

Opiïdes, benzodiazépines et alcool : La gabapentine semble intensifier les effets indésirables des opioïdes, des benzodiazépines et de l'alcool sur les fonctions cognitives et la motricité globale.

Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès chez des patients traités par la gabapentine seule ou en association avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris des patients souffrant de toxicomanie.

Interactions médicament-aliment

La gabapentine est administrée par voie orale, avec ou sans nourriture.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été démontrée.

Interactions avec des épreuves de laboratoires

Pour la recherche de protéines dans l'urine, on recommande l'épreuve de précipitation par acide sulfosalicylique, puisqu'on a signalé des faux positifs avec les bâtonnets réactifs N-Multistick SG^{MD} d'Ames, en présence de gabapentine ou de placebo ajoutés à d'autres anticonvulsivants.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La gabapentine étant éliminée uniquement par excrétion rénale, on recommande un ajustement posologique en présence d'insuffisance rénale (dont : fonction rénale réduite en gériatrie) et chez les patients en hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, tableau 2 et MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).

Adultes :

Les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP sont administrés par voie orale, avec ou sans nourriture.

Posologie initiale : La posologie initiale est de 300 mg, 3 fois par jour.

Gamme posologique : On peut augmenter la dose, en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance au produit, au moyen des capsules à 300 mg ou à 400 mg, ou des comprimés à 600 mg ou à 800 mg, jusqu'à 1800 mg / jour en 3 doses fractionnées. Dans les essais cliniques, la fourchette posologique efficace allait de 900 à 1800 mg / jour, administré en trois prises, au moyen des capsules à 300 mg ou à 400 mg, ou des comprimés à 600 mg ou à 800 mg. Dans les études cliniques ouvertes à long terme, la gabapentine était bien tolérée jusqu'à 2400 mg/jour. On a également administré jusqu'à 3600 mg / jour de gabapentine à un petit nombre de patients pendant une période relativement courte, et le médicament était bien toléré.

Les données des essais cliniques suggèrent que des doses >1200 mg / jour améliorent l'efficacité chez certains patients; toutefois, une forte dose peut accroître la fréquence des réactions indésirables (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Traitement d'entretien : La dose quotidienne d'entretien doit être administrée en 3 prises égales séparées d'au plus 12 heures, afin d'éviter l'apparition de convulsions entre les doses. Il n'est pas nécessaire de surveiller le taux plasmatique de gabapentine afin d'optimiser le traitement

par la gabapentine. De plus, l'absence d'interaction avec les antiépileptiques courants permet d'associer la gabapentine avec ces médicaments sans crainte de perturber le taux plasmatique de la gabapentine ou des antiépileptiques.

Arrêt du traitement, réduction de la dose ou ajout d'un antiépileptique d'appoint : En cas de fin du traitement par gabapentine, de baisse de posologie, de remplacement par un autre antiépileptique ou d'ajout d'un autre produit au traitement par gabapentine, le changement devra s'effectuer graduellement, sur au moins 1 semaine (ou plus, selon l'évaluation du médecin) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Populations particulières :

Gériatrie et insuffisance rénale : La gabapentine étant excrétée principalement par le rein, on recommande les ajustements posologiques suivants en gériatrie (fonction rénale réduite), en présence d'insuffisance rénale et chez les patients en hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières**).

Tableau 2 Posologie de gabapentine chez l'adulte, selon la fonction rénale

Fonction rénale Clairance de la créatinine (ml/min)	Fourchette posologique quotidienne totale ¹	Schéma posologique ²
≥60	900- 3600	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 3 prises fractionnées égales
>30-59	400- 1400	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 2 prises fractionnées égales
>15-29	200- 700	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 1 prise par jour.
15	100- 300	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 1 prise par jour. Si la clairance de la créatinine est inférieure à 15 ml/min, il faut réduire la dose quotidienne proportionnellement à la clairance (p. ex. : si la clairance de la créatinine est de 7,5 ml/min, donner la moitié de la dose quotidienne prévue quand la clairance de la créatinine est de
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)		
Hémodialyse	125- 350	Les patients en hémodialyse doivent recevoir les doses d'entretien indiquées ci-dessus ainsi qu'une dose supplémentaire après chaque
1 : Ce tableau résume les doses recommandées. S'il est impossible d'obtenir la dose recommandée à partir des teneurs disponibles, il faut établir la dose en fonction des teneurs offertes, du jugement clinique et de la tolérance du patient envers le médicament. 2 : Le médecin doit ajuster la posologie en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance envers le		

Pédiatrie : Gabapentine n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans (voir

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE; MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

Insuffisance hépatique : Aucune étude n'a été effectuée en présence d'insuffisance hépatique, puisque la gabapentine ne subit pas de biotransformation importante chez l'humain.

Dose oubliée

Les patients doivent être avisés par leur médecin, en cas d'oubli, de prendre la dose manquée dès que possible. Toutefois, si la prochaine dose est dans moins de 4 heures, il faut sauter la dose manquée et prendre la dose suivante. Afin d'éviter l'apparition de crises convulsives entre les doses, l'intervalle entre les prises ne doit pas dépasser 12 heures

SURDOSE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région immédiatement.

Symptômes de surdose

Lors de l'ingestion, en une seule fois, de quantités allant jusqu'à 49 grammes de gabapentine, on

n'a pas observé de réactions d'intoxication aiguë mettant la vie en danger. Par contre, on a observé des phénomènes d'étourdissements, de diplopie, de dysarthrie, de somnolence, de perte de connaissance, de léthargie et de diarrhée légère. Tous les patients se sont rétablis grâce aux mesures de soutien.

Les surdoses de gabapentine peuvent entraîner le coma, voire la mort, en particulier lorsque ce médicament est associé à d'autres dépresseurs du SNC, y compris des opioïdes.

La dose orale létale n'a pu être déterminée chez des rats et des souris ayant reçu des doses de gabapentine allant jusqu'à 8000 mg / kg. Chez les animaux, on a noté les signes d'intoxication aiguë suivants : une ataxie, des difficultés respiratoires, une ptose, une hypoactivité ou une surexcitation.

Traitement de la surdose

L'hémodialyse permet d'épurer la gabapentine. Bien qu'elle n'ait pas été utilisée dans les quelques cas de surdosage signalés, l'hémodialyse pourrait être indiquée selon l'état clinique du patient, ou en présence d'insuffisance rénale importante.

La baisse d'absorption de la gabapentine, à forte dose, pourrait limiter l'absorption du produit en cas de surdose, ce qui pourrait en réduire la toxicité.

Dans la prise en charge d'une surdose, on doit toujours envisager la prise de plusieurs médicaments. Le médecin pourrait vouloir consulter un centre antipoison pour plus d'informations sur le traitement de la surdose.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. Du point de vue de sa structure, la gabapentine s'apparente au GABA (acide gamma-aminobutyrique), mais elle n'a pas d'affinité pour les

récepteurs GABAA ou GABAB.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité $\alpha 2$ -delta des canaux calciques sensibles au voltage. Un vaste échantillonnage a montré que la gabapentine ne se lie pas à d'autres récepteurs des neurotransmetteurs cérébraux et n'a pas d'action réciproque avec les canaux sodiques.

L'importance de la capacité de fixation de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants dans les modèles animaux et chez l'humain reste à établir (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Pharmacocinétique

L'ensemble des effets pharmacologiques de la gabapentine dépend de la molécule mère; la gabapentine ne subit aucune biotransformation significative chez l'humain.

Le taux plasmatique de gabapentine, proportionnel à la dose entre 300 mg et 400 mg toutes les 8 heures (1-10 mcg / ml), devient moins que proportionnel au-delà de la posologie clinique (>600 mg toutes les 8 heures). On n'observe pas de corrélation entre taux plasmatique et efficacité.

La pharmacocinétique de la gabapentine n'étant pas affectée par l'administration répétée, le taux plasmatique à l'équilibre peut être déduit des données sur dose unique. La pharmacocinétique de la gabapentine à l'équilibre est semblable chez le volontaire sain et chez l'épileptique sous antiépileptiques.

Absorption : Après administration orale de gabapentine, le pic plasmatique est atteint en 2-3 heures. La biodisponibilité absolue d'une dose de 300 mg de capsules de gabapentine avoisine 59 %. La biodisponibilité de la gabapentine à 300 ou 400 mg est inchangée après administration de doses multiples.

Les aliments sont sans effet sur la vitesse et le taux d'absorption de la gabapentine.

Distribution : La gabapentine se lie à <3 % aux protéines plasmatiques. Le volume apparent de distribution de la gabapentine, après administration i.v. de 150 mg, atteint 58 ± 6 l (moyenne $\pm$ écart-type). Chez l'épileptique, le taux de gabapentine dans le LCR représente ≈ 20 % du creux plasmatique à l'équilibre.

Biotransformation : La gabapentine ne subit aucune biotransformation significative chez l'humain. La gabapentine ne produit ni induction ni inhibition des enzymes hépatiques (oxydases à fonction mixte) régissant la biotransformation des médicaments; elle ne perturbe pas la biotransformation des antiépileptiques qui lui sont souvent associés.

Excrétion : La gabapentine est éliminée uniquement par excrétion rénale sous forme inchangée; elle peut être épurée par hémodialyse. La gabapentine est éliminée à vitesse constante; la clairance plasmatique et la clairance rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. La demi-vie d'élimination de la gabapentine, indépendante de la dose, atteint en moyenne 5-7 heures quand la fonction rénale est normale.

Le tableau 3 résume les paramètres pharmacocinétiques moyens, à l'équilibre, des capsules de gabapentine.

Tableau 3. Gabapentine - Paramètres pharmacocinétiques moyens à l'équilibre - Administration aux 8 heures chez l'adulte

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N=7)	400 mg (N=11)
C _{max} (mcg / ml)	4,02	5,50
t _{max} (h)	2,7	2,1
T _{1/2} (h)	5,2	6,1
SSC _(0-∞) (mcg•h / ml)	24,8	33,3
QE % ¹	N/E	63,6
¹ 1 Quantité excrétée dans l'urine (% de la dose)		
N/E = Non évalué		

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

On ne dispose d'aucune donnée de pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 18 ans.

Gériatrie

La clairance orale apparente de la gabapentine diminue avec l'âge; elle passe de ≈225 ml / min avant 30 ans à ≈125 ml / min après 70 ans. La clairance rénale (CL_r) de la gabapentine diminue également avec l'âge, ce qui s'explique en bonne partie par la réduction de la fonction rénale. Il pourrait falloir réduire la posologie de gabapentine en présence de baisse de la fonction rénale liée à l'âge (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été effectuée en présence d'insuffisance hépatique, puisque la gabapentine ne subit pas de biotransformation importante chez l'humain.

Insuffisance rénale

En présence d'insuffisance rénale, la clairance de la gabapentine diminue de manière importante; un ajustement posologique est requis (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Populations particulières, tableau 2).

Hémodialyse

Chez des patients anuriques (N=11), la demi-vie apparente de la gabapentine hors dialyse avoisinait 132 heures; durant la dialyse, la demi-vie apparente de la gabapentine baissait à 3,8 heures. L'hémodialyse a donc un effet important sur l'élimination de la gabapentine en présence d'anurie.

Un ajustement posologique est requis chez les patients en hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques et Populations particulières, tableau 2**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (15-30°C).

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP (gabapentine) sont offerts dans les formes suivantes :

Capsules dosées à 100 mg :

Opaque blanc / opaque de couleur blanche, taille "3" gélules de gélatine, portant l'inscription «G100» sur le capuchon à l'encre bleue et contenant poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé.

- Bouteilles de 100 capsules
- Bouteilles de 500 capsules
- Plaquette de 10 capsules (carton contenant 10 plaquettes thermoformées contenant chacune 10 gélules)

Capsules dosées à 300 mg :

Opaque jaune / opaque de couleur jaune, taille "1" gélules de gélatine, portant l'inscription «G300» sur le capuchon à l'encre bleue et contenant une poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé.

- Bouteilles de 100 capsules
- Bouteilles de 500 capsules
- Plaquette de 10 capsules (carton contenant 10 plaquettes thermoformées contenant chacune 10 gélules)

Capsules dosées à 400 mg :

Opaque orange / opaque de couleur orange, taille "0" gélules de gélatine, portant l'inscription «G400» sur le capuchon à l'encre bleue et contenant une poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé.

- Bouteilles de 100 capsules
- Bouteilles de 500 capsules
- Plaquette de 10 capsules (carton contenant 10 plaquettes thermoformées contenant chacune 10 gélules)

Comprimés dosés à 600 mg :

Blanc à blanc cassé, de forme ovale, biconvexe, comprimés pelliculés, portant l'inscription " G1 " sur un côté et rien de l'autre côté.

- Bouteilles de 100 comprimés

Comprimés dosés à 800 mg :

Blanc à blanc cassé en forme de capsule biconvexe, comprimés pelliculés et gravés " G2 " sur un côté et rien de l'autre côté.

- Bouteilles de 100 comprimés

Les capsules contiennent: gabapentine, copovidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs, et poloxamère. L'enveloppe de capsules contient: gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (les trois concentrations), oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg) et de l'oxyde de fer rouge (400 mg).

Les comprimés contiennent: gabapentine, copovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, poloxamère 407, et talc purifié.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

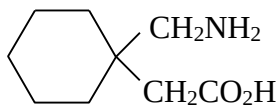
Dénomination commune : gabapentine

Nom chimique : acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique

Formule moléculaire : $C_9H_{17}NO_2$

Masse moléculaire : 171,24

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé, facilement soluble dans l'eau et dans des solutions aqueuses basiques et acides;
 $pK_{a1} = 3,68$; $pK_{a2} = 10,70$; coefficient de partage au pH 7,4 = 1,25 (log P)

ESSAIS CLINIQUES

Résumé des études établissant la bioéquivalence des Capsules de gabapentine USP à 400 mg et de Neurontin (gabapentine) Capsules à 400 mg (Produit de Référence)

Résumé statistique des données comparatives de biodisponibilité:

Une étude de bioéquivalence, à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée avec les Capsules de gabapentine USP à 400 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd) et Neurontin (gabapentine, Pfizer Canada Inc.) Capsules à 400 mg a été menée avec vingt-quatre (24) adultes en bonne santé, sujets humains de sexe masculin dans des conditions de jeûne.

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

Gabapentine (1x 400 mg capsules) A partir de données mesurées Sans correction de teneur Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n=24)				
Paramètre	Test*	Référence ⁺	% Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	90 % Intervalle de confiance [‡]
ASC _T (ng.h/mL)	47999,68 49194,31 (23,4%)	46387,87 47959, 64 (25,3%)	103,5%	94,6 – 113,1%
ASC _I (ng.h/mL)	49104,12 50337,04 (23,4%)	47442,27 49036, 36 (25,2%)	103,5%	94,7 – 113,1%
C _{max} (ng/mL)	4322,69 4459,73 (25,2%)	4255,72 4357,50 (21,5%)	101,6%	93,8 – 109,9%
T _{max} [§] (h)	3,50 (2,00 – 8,00)	3,51 (1,50 – 8,00)		
T _{1/2} [¶] (h)	6,25 (14,6%)	6,10 (9,4%)		

* Capsules de gabapentine USP à 400 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd, Inde)

⁺ NEURONTIN®(gabapentine) Capsules 400 mg - Fabriqué par Pfizer Canada Inc., achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

[¶] Exprimés comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

^{*} Sur la base des estimations moyennes moindres carrés.

Résumé des études établissant la bioéquivalence des Capsules de gabapentine USP à 600 mg et de Neurontin (gabapentine) Capsules à 600 mg (Produit de Référence)

Résumé statistique des données comparatives de biodisponibilité:

Étude à jeûn:

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée, des Comprimés de gabapentine USP à 600 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd) et Neurontin (gabapentine, Pfizer Canada Inc.) comprimés de 600 mg a été menée avec vingt-trois (23) adultes en bonne santé, sujets humains de sexe masculin dans des conditions de jeûne.

TABLEAU DE SYNTHÈSE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

Gabapentine (1x 600 mg capsules) A partir de données mesurées Sans correction de teneur Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n=23)					
Paramètre	Test*	Référence ⁺	% Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	90 Intervalle de confiance [#]	% de
ASC _T (ng.h/mL)	41,14 45,25 (42,3%)	42,56 45,40 (38,2%)	96,6%	85,92 108,51%	—
ASC _I (ng.h/mL)	43,05 47,05 (40,9%)	44,61 47,39 (36,8%)	96,4%	86,23-107,80%	
C _{max} (ng/mL)	4,26 4,52 (33,9%)	4,12 4,36 (37,8%)	103,5%	93,32-114,76%	
T _{max} ^{\$} (h)	3,25 (1,67-8,00)	3,00 (1,33 – 6,00)			
T _{1/2} (h)	5.97 , 6.02 (13,7%)	5.63, 5.71 (17.2%)			

* Capsules de gabapentine USP à 600 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd, Inde)

⁺ NEURONTIN[®](gabapentine) Capsules 600 mg - Fabriqué par Pfizer Canada Inc., achetés au Canada.

^{\$} Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

^{*} Sur la base des estimations moyennes moindres carrés.

Étude à jeûn:

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée, des Comprimés de gabapentine USP à 600 mg (Intas Pharmaceuticals Ltd) et Neurontin (gabapentine, Pfizer Canada Inc.) comprimés à 600 mg a été menée avec trente quatre (34) adultes en bonne santé, sujets humains de sexe masculin dans des conditions de jeûne.

Gabapentine (1x 600 mg capsules) A partir de données mesurées Sans correction de teneur Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n=34)				
Paramètre	Test*	Référence +	% Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	90 % Intervalle de confiance*
ASC _T (ng.h/mL)	52,05 53,13 (21,1%)	51,99 52,99 (19,8%)	100,1%	96,25-104,12%
ASC _I (ng.h/mL)	53,93 54,98 (20,4%)	53,72 54,71 (19,4%)	100,4%	96,61-104,30%
C _{max} (ng/mL)	5,13 5,22 (19,4%)	5,07 5,14 (16,4%)	101,0%	96,69-105,57%
T _{max} ^{\$} (h)	4,50 (2,00 – 8,00)	5,00 (2,25 – 8,00)		
T _{1/2} (h)	5.50 , 5.53 (10,5%)	5.56, 5.61 (13,5%)		

* Gabapentin 600 mg capsules USP (Intas Pharmaceuticals Ltd, Inde)

+ NEURONTIN®(gabapentine) Capsules 600 mg - Fabriqué par Pfizer Canada Inc., achetés au Canada.

\$ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

≠ Sur la base des estimations moyennes moindres carrés.

Lors d'essais comparatifs avec placebo d'une durée de 12 semaines menés chez des patients dont l'état n'était pas stabilisé de façon satisfaisante par des antiépileptiques habituels, Gabapentine, ajouté au traitement antiépileptique en cours, s'est avéré supérieur au placebo pour réduire la fréquence des crises partielles simples, partielles complexes et tonico-cloniques secondairement généralisées. L'analyse plus approfondie des données a indiqué qu'il était plus efficace contre les crises partielles complexes et tonico-cloniques secondairement généralisées que contre les crises de n'importe quel autre type. Les posologies variaient entre 900 et 1800 mg / jour, la dose médiane étant de 1200 mg / jour.

Au cours d'essais sans insu non comparatifs de longue durée (jusqu'à 18 mois) menés chez des patients ne répondant pas au traitement médicamenteux, l'administration de doses atteignant 3600 mg / jour n'a entraîné rien d'anormal quant au type et à la fréquence des effets indésirables.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale Études in vitro

Le mécanisme de l'effet antiépileptique de la gabapentine semble bien distinct de celui des autres

antiépileptiques. Bien qu'elle s'apparente structurellement au GABA, jusqu'à 1000 μM , la gabapentine ne se lie pas aux récepteurs du GABA, n'est transformée ni en GABA, ni en agonistes du GABA, et n'inhibe ni le captage du GABA ni sa dégradation par la GABA-transaminase. Son mode d'action ne semble donc pas lié au GABA, contrairement à celui des benzodiazépines, des barbituriques, du valproate de sodium et aux autres médicaments analogues. La gabapentine (0,01-100 μM) était dénuée d'interaction avec les canaux sodiques des neurones et avec les canaux calciques de type L, contrairement à la phénytoïne, à la carbamazépine et au valproate de sodium qui stabilisent les membranes excitables en interagissant avec ces canaux. Enfin, la gabapentine (0,01 à 100 μM) ne manifeste aucune affinité pour les récepteurs du glutamate, de la glycine ou du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), contrairement à d'autres médicaments dont on a démontré, dans des modèles animaux, que leur activité antiépileptique reposait sur leur affinité pour ces récepteurs. Ces observations neurophysiologiques indiquent que le mode d'action de la gabapentine diffère de celui des antiépileptiques usuels.

Des études sur membranes synaptiques purifiées de cortex cérébral de rat ont démontré que la gabapentine manifeste une affinité marquée pour un nouveau site de liaison peptidique, apparemment spécifique au système nerveux central. Des autoradiographies ont confirmé un taux élevé de liaison de la gabapentine dans les couches corticales externes et d'autres régions cérébrales recevant d'importantes afférences excitatrices (p. ex. : hippocampe, cervelet), dont l'association avec l'activité épileptique est connue.

Études in vivo

On a démontré l'effet antiépileptique de la gabapentine dans des modèles animaux spécialement dédiés à cette étude. La gabapentine prévenait les convulsions induites par l'électrochoc maximal chez la souris et le rat, proportionnellement à la dose (DE_{50} : 200 mg / kg [souris]; 9 mg / kg [rat]). Le pic d'effet antiépileptique était atteint environ 120 à 240 minutes après administration.

La gabapentine prévenait, chez la souris, les convulsions cloniques induites par le pentylènetétrazol à son seuil épileptogène usuel (DE_{50} : 450 mg / kg); la gabapentine relevait considérablement la dose seuil de pentylènetétrazol provoquant des convulsions cloniques.

La gabapentine prévenait, chez la souris, les convulsions toniques des extenseurs provoquées par divers convulsivants, dont : bicuculline, picrotoxine, strychnine et thiosemicarbazide.

L'administration de gabapentine à des rats sensibilisés (*kindled rats*) diminuait significativement l'ampleur des crises motrices induites par stimulation cérébrale électrique, mais affectait relativement peu le seuil de déclenchement des convulsions induites par stimulation électrique au site stimulé.

Des expériences réalisées sur des animaux génétiquement prédisposés ont montré que la gabapentine prévenait les convulsions généralisées. Toutefois, les résultats obtenus avec d'autres modèles génétiques indiquent que la gabapentine serait inefficace contre les crises myocloniques déclenchées par la lumière et contre le petit mal épileptique (absences).

Dans la prévention des convulsions induites par électrochoc maximal, l'effet antiépileptique de la gabapentine, chez la souris, est additif par rapport à celui de plusieurs autres antiépileptiques,

ce qui suggère que la gabapentine serait utile comme adjuvant.

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme

La gabapentine produisait très peu de toxicité à court terme chez les rongeurs et les singes. Chez la souris (adultes et rejets de 3 semaines), la mortalité était nulle. La dose létale médiane (DL₅₀) n'a donc pu être déterminée; elle dépassait 8000 (p.o.), 2000 (i.v.) et 4000 (s.c.) mg / kg. Chez le rat (adultes et rejets de 3 semaines), après dose unique, la DL₅₀ dépassait 8000 mg / kg (p.o.) et 2000 mg / kg (i.v.). On n'observait aucun signe de toxicité chez le singe, après dose orale unique de gabapentine ≤1250 mg / kg.

Toxicité à long terme

La prise de doses orales multiples de gabapentine était bien tolérée par toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien et singe). On observait, chez le rat : baisse de poids; chien : hypoactivité, vomissements et sialorrhée; toutes espèces sauf souris : consistance des selles modifiée. Le poids accru des reins, observé chez le rat mâle, était relié à une accumulation de gouttelettes hyalines dans l'épithélium du tube proximal; on n'observait aucun changement rénal chez le rat femelle. On notait une augmentation réversible du poids du foie chez le rat sous 3000 mg / kg (x 13 semaines) de gabapentine et sous 1500 mg / kg (x 26 semaines), ainsi que chez le chien sous 2000 mg / kg (x 6 mois). Aucune anomalie n'a été notée chez la souris sous gabapentine, jusqu'à 2000 mg / kg (x 13 semaines), ni chez le singe, jusqu'à 500 mg / kg (x 52 semaines).

Chez le rat, le taux plasmatique de gabapentine augmentait avec la dose. L'augmentation n'était pas proportionnelle à la dose entre 2000 et 3000 mg / kg, ce qui suggère une saturation de l'absorption à forte dose.

Cancérogenèse et mutagenèse

On a administré, durant 2 ans, de la gabapentine dans la nourriture à des souris (200, 600 et 2000 mg / kg / jour) et à des rats (250, 1000 et 2000 mg / kg / jour). On observait une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas, chez le rat mâle sous forte dose, mais non chez la rate, ni chez les souris des 2 sexes. Le pic plasmatique et la SSC, chez le rat sous 2000 mg / kg, représentaient 20 fois le taux thérapeutique observé chez l'humain à 1200 mg / jour, et 14 fois celui observé chez l'humain à 2400 mg / jour.

Les tumeurs des cellules acineuses du pancréas, chez le rat mâle, étaient peu agressives, n'affectaient pas la survie, ne produisaient pas de métastases, n'envahissaient pas les tissus environnants et étaient similaires à celles observées dans le groupe témoin. De plus, on constate que la concentration de gabapentine est plus élevée dans le pancréas que dans le plasma chez le rat, mais non chez le singe, ce qui pourrait expliquer les effets particuliers à l'espèce.

La pertinence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas du rat mâle pour évaluer le risque lié au cancer chez l'humain n'est pas claire, puisque les caractéristiques biologiques des tumeurs pancréatiques diffèrent entre les deux espèces. Chez l'humain, 90 % des cancers primitifs du pancréas sont des adénomes du canal excréteur, alors que, chez le rat, les principales tumeurs pancréatiques exocrines primitives sont les adénomes des cellules acineuses. Chez l'humain, le cancer du pancréas présente déjà une extension locale et à distance au moment du diagnostic. Il apparaît des métastases dans 67 % des cas et la survie, après le diagnostic, est de 2 à 6 mois. Chez le rat mâle sous gabapentine, au contraire, les tumeurs des cellules acineuses du pancréas ne produisaient pas de métastases, n'étaient pas agressives et n'affectaient pas la survie.

La gabapentine est dénuée de pouvoir génotoxique. Elle n'était pas mutagène dans le test d'Ames sur cultures bactériennes en gélose, ni dans le test de mutation du locus HGPRT dans des cellules de mammifères, avec ou sans activation métabolique. La gabapentine n'induisait pas d'aberrations chromosomiques dans les cellules de mammifères *in vivo* et *in vitro* et n'induisait pas de formation de micronoyaux dans la moelle osseuse de hamster.

Études sur la reproduction

Lors d'une étude de la fertilité et de la reproduction générale chez des rats dont la nourriture contenait une quantité de gabapentine correspondant à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ 5 fois la dose maximale quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²), on n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité et l'intervalle précoïtal, le taux et la durée de gestation, la parturition et la lactation, ou sur le comportement de nidification et d'allaitement.

La gabapentine n'a pas accru l'incidence de malformations, par rapport à celles observées chez les témoins, chez les petits de souris, de rats ou de lapins ayant reçu des doses de gabapentine jusqu'à 50, 30 et 25 fois plus élevées, respectivement, que la dose quotidienne chez l'humain de 3600 mg (ce qui représente 4, 5 et 8 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²).

À la suite de l'administration orale de gabapentine (500, 1000 ou 3000 mg/kg/jour) à des souris gravides pendant l'organogenèse, on a observé une toxicité embryofœtale (augmentation de l'incidence de variations squelettiques) aux doses de 1000 et de 3000 mg/kg/jour (17 et 50 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain de 3600 mg; 1,3 et 4 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²). La dose dépourvue d'effet toxique sur le développement embryofœtal chez la souris était de 500 mg/kg/jour (8 fois la dose quotidienne chez l'humain de 3600 mg; 0,7 fois la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²).

Dans des études comportant l'administration orale de gabapentine à des rates gravides (de 500 à 2000 mg/kg/jour), des effets toxiques sur le développement de la progéniture (incidence plus élevée d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose) ont été observés à toutes les doses. La plus faible des doses testées se compare à la DMRH calculée en mg/m².

À la suite du traitement de lapines gravides par la gabapentine pendant l'organogenèse, on a observé une augmentation de la mortalité embryofœtale à toutes les doses testées (60, 300 et 1500 mg/kg). La plus faible des doses testées est inférieure à la DMRH calculée en mg/m².

Dans une étude qui a fait l'objet d'une publication, la gabapentine (400 mg/kg/jour) a été administrée par injection intrapéritonéale à des souris durant leur première semaine de vie, qui est une période de synaptogenèse chez les rongeurs (elle correspond au dernier trimestre de la grossesse chez l'humain). La gabapentine a causé une diminution marquée de la formation de synapses dans les cerveaux de souris intactes et la formation anormale de synapses dans un modèle murin de rétablissement des connexions synaptiques. Il a été montré *in vitro* que la gabapentine entrave l'activité de la sous-unité alpha₂-delta des canaux calciques sensibles au voltage, un récepteur qui joue un rôle dans la synaptogenèse. La portée clinique de ces observations est inconnue.

RÉFÉRENCES

- 1) Schmidt B. Potential antiepileptic drugs: Gabapentin. Dans : Levy R, Mattson R, Meldrum B, et coll. réd. *Antiepileptic Drugs*. Raven Press Ltée, 3^e édition, 1989;925-35.
- 2) Chadwick D. Gabapentin: Profile of a new antiepileptic drug. Dans : McLean J, Ed. *Antiepileptic drug research: the second fifty years*. Proc Symp, Jérusalem, le 6 septembre 1987. Princeton, Excerpta Medica 1988;24-28.
- 3) Bartoszyk G, Meyerson N, Reimann W, et coll. Gabapentin. Dans : Meldrum B, Porter R, réd. *New anticonvulsant drugs*. John Libbey & Co., 1986;147-163.
- 4) UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990;335:1114-1117.
- 5) Bauer G, Bechinger D, Castell M, et coll. Gabapentin in the treatment of drug-resistant epileptic patients. *Advances in Epileptology* 1989;17:219-221.
- 6) Crawford P, Ghadiali E, Lane R, et coll. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1987;50:682-686.
- 7) Vollmer K, Anhut H, Thomann P, et coll. Pharmacokinetic model and absolute bioavailability of the new anticonvulsant gabapentin. *Advances in Epileptology* 1989;17:209-211.
- 8) Kondo T, Fromm G, Schmidt B. Comparison of gabapentin with other antiepileptic and GABAergic drugs. *Epilepsy Res* 1991;8:226-231.
- 9) Reimann W. Inhibition by gaba, baclofen and gabapentin of dopamine release from rabbit caudate nucleus: Are there common or different sites of action? *Eur J Pharmacol* 1983;94:341-344.
- 10) Schlicker E, Reimann W, Gothert M. Gabapentin decreases monoamine release without affecting acetylcholine release in the brain. *Arzneim.-Forsch/Drug Res* 1985;35:1347-1349.
- 11) New trends in epilepsy management: The role of gabapentin, rédacteur D. Chadwick, 1993; Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 198, publié par: Royal Society of Medicine Services Limited, Londres, New York.
- 12) The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993;2292-2298.
- 13) Chadwick, D. Drug Profile: Gabapentin. *Lancet* 1994;343:89-91.

- 14) Bruni J. Outcome evaluation of gabapentin as add-on therapy for partial seizures. *Can J Neurol Sci* 1998;25:134-140.
- 15) McLean MJ, Morrell MH, Willmore LJ, et coll. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Epilepsia* 1999;40(7):965-972.
- 16) Monographie de produit - Neurontin* (gabapentine). Pfizer Canada Inc. Date de révision : 27 janvier 2020, numéro de contrôle : 232770.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CAPSULES DE GABAPENTINE USP
Pr COMPRIMÉS DE GABAPENTINE USP
Gabapentine

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation des Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet des Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement cette information avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous avez déjà utilisé ce produit. Ne jetez pas cet encart avant d'avoir terminé votre traitement, car vous pourriez avoir besoin de le relire. Pour obtenir de plus amples renseignements ou des conseils, veuillez vous adresser à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP (gabapentine) appartient à la famille des antiépileptiques. Il sert à traiter l'épilepsie (convulsions).

Les effets de ce médicament :

Votre médecin vous a prescrit les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP pour diminuer la fréquence de vos crises.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP si vous êtes allergique à ce produit ou à l'un de ses composants (voir liste dans **Ingrédients non médicinaux**). Cessez de prendre le médicament et contactez votre médecin immédiatement si vous présentez une réaction allergique ou tout effet indésirable grave ou inhabituel en prenant le médicament.

Ingrédient médicinal :

Gabapentine

Les ingrédients non médicinaux :

Capsules de gabapentine USP : Les capsules

contiennent: gabapentine, copovidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs, et poloxamère. L'enveloppe de capsules contient: gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane (les trois concentrations), oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg) et de l'oxyde de fer rouge (400 mg).

Comprimés de gabapentine USP : gabapentine, copovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, poloxamère 407, et talc purifié.

Les formes posologiques Gabapentine est offert en capsules contenant 100 mg, 300 mg ou 400 mg de gabapentine et en comprimés contenant 600 mg ou 800 mg de gabapentine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

La prise de les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP avec des médicaments opioïdes, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

AVANT d'utiliser les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien:

- de toute maladie ou problème, y compris une maladie des reins, un problème respiratoire ou une maladie des poumons;
- si vous prenez un autre médicament (sur ordonnance ou en vente libre);
- si vous avez déjà eu une réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP passent dans le lait maternel. Cependant, on ne sait pas s'il peut faire du tort au bébé. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devez prendre les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP, ou si vous devez allaiter, car vous ne devez pas faire les deux;
- si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- de la quantité d'alcool que vous consommez habituellement;
- si votre travail exige la conduite d'un véhicule ou l'exécution de tâches dangereuses;

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

- un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques ont eu des idées d'automutilation ou des idées suicidaires. Si vous avez de telles idées pendant votre traitement par les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Il est important que votre médecin ait tous ces renseignements avant de vous prescrire un traitement et d'en établir la posologie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si vous amorcez ou cessez un traitement par opioïdes comme la morphine ou l'hydrocodone, avisez-en votre médecin. La prise de morphine peut faire augmenter la concentration des Capsules de gabapentine USP et des Comprimés de gabapentine USP dans votre sang.

Avisez votre médecin immédiatement si des effets secondaires comme la somnolence ou un ralentissement de la respiration sont plus prononcés quand vous prenez les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP avec un opioïde ou avec des sédatifs ou des tranquillisants. Il se peut que la dose des Capsules de gabapentine USP et des Comprimés de gabapentine USP, ou des autres médicaments doive être ajustée

Évitez de consommer des boissons alcoolisées pendant que vous prenez les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie usuelle :

- Il importe de prendre les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP exactement comme le médecin l'a prescrit.
- Vous pouvez prendre les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP avec ou sans nourriture.
- N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose de Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP à moins que le médecin ne vous le demande.
- N'arrêtez pas brusquement le traitement, car vos crises pourraient augmenter.

Surdose :

Si vous avez pris une grande quantité de capsules ou de comprimés en même temps, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences de l'hôpital le plus proche ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne vous n'avez aucun symptôme.

Les signes de surdose peuvent comprendre: étourdissements, somnolence, respiration anormalement faible et perte de connaissance.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, si la prochaine dose est dans moins de 4 heures, laissez tomber la dose oubliée et reprenez votre horaire habituel. Ne laissez pas passer plus de 12 heures entre les doses, car vos crises pourraient augmenter. Si c'est le cas, consultez votre médecin le plus tôt possible.

RAPPEL : Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. N'en donnez à personne d'autre, car des réactions indésirables parfois graves pourraient en résulter.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Comme tous les médicaments, les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP peut causer des effets secondaires. Vous pourriez n'en ressentir aucun. Les effets secondaires, généralement légers et temporaires, sont parfois graves. Certains peuvent être liés à la dose administrée. Consultez votre médecin en cas d'effet secondaire, quel qu'il soit, car il pourrait falloir ajuster la dose.

- Appelez votre médecin immédiatement en cas d'aggravation des crises.
- Au début du traitement Capsules de gabapentine USP et Comprimés de gabapentine USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires tels que : somnolence, étourdissements, manque de coordination musculaire, et la fatigue. Si vous éprouvez ces symptômes, consultez votre médecin, car il pourrait falloir ajuster la dose.
- Si votre épilepsie n'est pas maîtrisée, il est très important de vous abstenir de faire des activités dangereuses, comme conduire ou utiliser des outils

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

dangereux. Si votre épilepsie est maîtrisée, il est important d'éviter ces activités tant que vous n'êtes pas certain que le médicament n'affecte pas votre vigilance ou votre coordination.

- Les effets secondaires suivants ont été rapportés lors d'arrêt brusque du traitement par gabapentine : anxiété, insomnie, nausées, douleur et transpiration.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
Symptôme / effet		Cas sévères	Dans tous les cas	
Fréquent	Œdème : Enflure des jambes, des chevilles ou des pieds		✓	
Peu fréquent	Réactions allergiques graves : fièvre, éruption cutanée, ganglions enflés, urticaire, irritation de la bouche, irritation des yeux, langue ou lèvres enflées, essoufflement			✓
	Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
	Palpitations cardiaques		✓	
	Douleur à la poitrine		✓	
	Convulsions		✓	
	Hallucinations			✓
	Modifications inhabituelles de l'humeur		✓	
	Idées suicidaires ou d'automutilation		✓	
	Jaunisse : coloration jaune de la peau, urine foncée		✓	
	Rhabdomyolyse : Altération de la coordination ou du tonus musculaire; douleur, sensibilité		✓	

RÉACTIONS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez d'urgence un médecin
Symptôme / effet		Cas sévères	Dans tous les cas	
	ou faiblesse musculaires inexplicables; urine foncée, nausées et/ou vomissements			
	Incontinence urinaire : pertes involontaires d'urine		✓	
	Tintement (sonnerie) ou sifflement dans les oreilles		✓	
	Somnolence		✓	
Fréquence inconnue	Confusion		✓	
	Évanouissement		✓	
	Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation des convulsions		✓	
	Hypoglycémie ou hyperglycémie		✓	
	Fluctuations de la glycémie (chez les patients diabétiques)		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

- Gardez tous vos médicaments hors de la portée des enfants.
- Conservez à la température ambiante (entre 15 et 30 °C)
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption imprimée sur l'étiquette.
- Si votre médecin vous indique de cesser de prendre les Capsules de gabapentine USP et les Comprimés de gabapentine USP ou si votre médicament est

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

périmé, veuillez rapporter tout reste de médicament à votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer surcomment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez plus d'information à propos des Capsules de gabapentine USP et des Comprimés de gabapentine USP:

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou Appeler le distributeur Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Ce dépliant a été préparé par :

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St-Charles, Suite 704
Kirkland, Qc, H9H 5B9
Canada

Dernière révision: le 20 mars 2020