

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Bio-GABAPENTIN

Gabapentine

Capsules de 100 mg, 300 mg et 400 mg
Comprimés de 600 mg et 800 mg

Antiépileptique

Biomed Pharma

100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
Qc, H4T 1E2

Date de **Préparation**:

Le 19 juillet 2016

Numéro de contrôle: **189356, 189461, 196143**

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	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	14
SURDOSE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
STABILITÉ ET CONSERVATION	19
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	19
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES.....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCE	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	30

Pr Bio-GABAPENTIN

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, 400 mg	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, 800 mg	Copovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, amidon de maïs poloxamère 407 et talc purifié.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

Bio-GABAPENTIN (gabapentine) est indiqué 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

Bio-GABAPENTIN (gabapentine) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité démontrée à la gabapentine ou à tout autre ingrédient de la formulation.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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.

Fin du traitement par la gabapentine

Comme avec tout antiépileptique, on ne recommande pas un arrêt brusque, qui peut accélérer la fréquence des crises. La pharmacovigilance a fait état de réactions indésirables (anxiété, insomnie, nausées, douleur et sudation) à l'arrêt brusque du médicament (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance). Si le clinicien juge qu'il doit réduire la posologie, cesser le traitement ou passer à un autre médicament, le changement devra s'effectuer graduellement, sur au moins 1 semaine (ou plus, selon l'évaluation du médecin).

Administration avec des opioïdes

L'administration concomitante d'opioïdes et de gabapentine a été associée à des cas de sédation, de somnolence, de perte de connaissance et de dépression respiratoire grave, parfois mortelle.

Les patients ayant une mauvaise fonction respiratoire, ou une insuffisance rénale ou hépatique, et les patients âgés sont plus susceptibles de présenter des effets indésirables graves liés à l'association de ces médicaments.

Les concentrations de gabapentine peuvent augmenter chez les patients qui reçoivent aussi des opioïdes (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Chez les patients qui doivent être traités par des opioïdes, 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'opioïdes en conséquence.

Perturbation psychomotrice

Les patients atteints d'épilepsie non maîtrisée doivent s'abstenir de conduire et d'utiliser des appareils dangereux. Durant les essais cliniques, les réactions indésirables les plus fréquentes étaient : somnolence, ataxie, fatigue et nystagmus. Les patients doivent être avisés de s'abstenir de pratiquer des activités nécessitant vigilance ou coordination tant qu'ils ne sont pas certains que la gabapentine ne les affecte pas négativement.

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 graves

La pharmacovigilance a fait état de cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'érythème polymorphe (ÉP) sous gabapentine. En cas de signes et symptômes de SSJ ou d'ÉP, il faut immédiatement cesser d'administrer la gabapentine (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance)

La pharmacovigilance a fait état, sous gabapentine, d'hypersensibilité, dont des réactions générales et des cas d'urticaire et d'œdème de Quincke (voir Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance)

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémique DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)

On a rapporté, sous antiépileptiques dont la gabapentine, des réactions d'hypersensibilité générale graves, voire mortelles, telles qu'un syndrome DRESS (éruption médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux).

Il faut souligner que fièvre et adénopathie peuvent représenter des signes précurseurs d'hypersensibilité, en l'absence d'éruption cutanée. Tout patient présentant ces signes ou symptômes doit être évalué immédiatement. En l'absence d'étiologie alternative des symptômes, il faut cesser d'administrer la gabapentine.

Avant de commencer le traitement par la gabapentine, il faut aviser le patient que l'apparition d'éruption cutanée ou d'autres signes et symptômes d'hypersensibilité (p. ex. : fièvre ou adénopathie) peut annoncer une réaction indésirable grave; le patient doit immédiatement en aviser un médecin.

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.

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 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).

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 : Les études de reproduction réalisées chez la souris (dose ≤ 62 fois la posologie humaine de 2400 mg/jour) ainsi que chez le rat et le lapin (dose ≤ 31 fois la posologie humaine) n'ont révélé ni signe d'atteinte de la fertilité ni signe de fœtotoxicité lié à la gabapentine.

On ne dispose d'aucune étude clinique adéquate et bien contrôlée établissant l'innocuité de la gabapentine durant la grossesse. La gabapentine ne devrait être utilisée durant la grossesse que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus.

Allaitement : La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Ses effets sur le bébé allaité étant inconnus, il faut user de prudence avec la gabapentine durant l'allaitement. La gabapentine ne devrait

être utilisée durant l'allaitement que si les avantages potentiels pour la mère l'emportent sur risques encourus par le bébé.

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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Généralités

Réactions indésirables courantes du médicament

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

Réactions 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 réactions 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 %).

Réactions 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 - Réactions 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 la 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 et 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

^a**Ajouté 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.

Réactions indésirables proportionnelles à la dose apparue durant le traitement

Parmi les réactions 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 réactions indésirables (nystagmus [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 réactions 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 réactions indésirables observées 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; *rare* : 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; *rare*s : 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*s : 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*s : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre, hypœstrogénie, insuffisance ovarienne, épидидymite, enflure des testicules, aspect cushingoïde.

Systèmes hématopoïétique et lymphatique : *fréquentes* : purpura (généralement décrit comme : ecchymoses après traumatisme); *peu fréquentes* : anémie, thrombocytopenie, adénopathie; *rare*s : 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*s : 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*s : 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*s : mucosité, pneumonie d'aspiration, hyperventilation, hoquet, laryngite, obstruction nasale, ronflement, bronchospasme, hypoventilation, œdème pulmonaire.

Peau et annexes cutanées : *peu fréquentes* : alopécie, eczéma, peau sèche, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès; *rare*s : 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*s : 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*s : 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.

Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance

On a signalé, chez des patients épileptiques, des cas de mort subite inexplicée 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 : 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 anorgasmie), 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 µg/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 µg/mL (≈15 x 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 µg/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 avec des médicaments

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.

Anovulants

La coadministration de gabapentine et de l'anovulant Norlestrin^{MD} n'affecte ni la pharmacocinétique à l'équilibre de la noréthindrone, ni celle de l'éthinylestradiol.

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.

Interactions avec des aliments

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

Interactions avec des plantes médicinales

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 antiépileptiques.

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).

Adultes :

Bio-GABAPENTIN (gabapentine) est administrés par voie orale, avec ou sans nourriture.

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

Fourchette 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 RÉACTIONS 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.

Fin 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 totale¹ (mg/jour)	Schéma posologique²
≥60	900-3600	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 3 prises fractionnées égales (TID).
>30-59	400-1400	Administrer la dose quotidienne totale (mg/jour) en 2 prises fractionnées égales (BID).
>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 15 mL/min).
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 séance d'hémodialyse de 4 heures.
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 produit.		

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 déprimeurs 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 α_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 µg/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 ± 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} (µg/mL)	4,02	5,50
t _{max} (h)	2,7	2,1
T _{1/2} (h)	5,2	6,1
SSC _(0-∞) (µg•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

Les comprimés dosés à 600 et à 800 mg sont bioéquivalents à deux capsules dosées à 300 mg et à deux capsules dosées à 400 mg, respectivement. Les résultats d'une étude de biodisponibilité avec permutation, menée à l'aide d'une dose unique et ayant servi à comparer, chez des sujets à jeun, un comprimé de gabapentine à 600 mg à deux capsules à 300 mg, sont présentés ci-dessous.

Tableau 4. Données comparatives sur la biodisponibilité des comprimés dosés à 600 mg et de 2 capsules dosées à 300 mg de gabapentine

Paramètre	Gabapentine				Rapport des données géométriques moyennes (%)
	comprimés à 600 mg		2 capsules à 300 mg		
	Arithmétique (CV %)	Géométrique	Arithmétique (CV %)	Géométrique	
	Valeurs moyennes tirées de données mesurées				
ASC _T (µg•h/mL)	51,3 (31,8)	48,9	46,8 (28,4)	45,2	108
ASC _I (µg•h/mL)	52,5 (30,2)	50,4	47,7 (27,1)	46,1	109
C _{max} (µg/mL)	4,94 (30,9)	4,71	4,48 (25,9)	4,35	108
T _{max} (h)	3,2 (27,3)	-	3,5 (34,1)	-	-
T _{1/2} (h)	15,6 (88,2)	-	15,4 (90,5)	-	-

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

Capsules : Ranger à température ambiante entre 15 °C et 30 °C

Comprimés : Ranger à température ambiante entre 15 °C et 30 °C

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Bio-GABAPENTIN (gabapentine) est offert 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

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

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

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

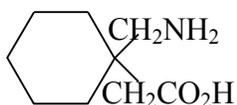
Dénomination commune : gabapentine

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 de Bio-GABAPENTIN, Capsules de 400 mg et de Neurontin (gabapentine) Capsules de 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 Bio-GABAPENTIN, Capsules de 400 mg (Biomed Pharma) et Neurontin (gabapentine, Pfizer Canada Inc.) Capsules de 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

Paramètre	Test*	Gabapentin (1x 400 mg capsules) A partir de données mesurées Sans correction de teneur Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n=24)		
		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%
Tmax [§] (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%)		

*Bio-GABAPENTIN, Capsules de 400 mg (Biomed Pharma)

[†] 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 de Bio-GABAPENTIN, Comprimés de 600 mg et de Neurontin (gabapentine) Comprimés de 600 mg (Produit de Référence)

Résumé statistique des données comparatives de biodisponibilité:

Étude à jeûne:

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée, de Bio-GABAPENTIN, Comprimés de 600 mg (Biomed Pharma) 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

Paramètre	Test*	Gabapentin (1x 600 mg comprimés) A partir de données mesurées Sans correction de teneur Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV%) (n=23)		
		Référence ⁺	% Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés	90 % Intervalle de confiance [‡]
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%
Tmax [§] (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%)		

*Bio-GABAPENTIN, comprimés de 600 mg (Biomed Pharma)

⁺ NEURONTIN[®](gabapentine) Comprimés 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 avec nourriture:

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, à dose orale unique, croisée, de Bio-GABAPENTIN, comprimés de 600 mg (Biomed Pharma) et Neurontin (gabapentine, Pfizer Canada Inc.) comprimés de 600 mg a été menée avec trente quatre (34) adultes en bonne santé, sujets humains de sexe masculin dans des conditions non à jeun.

Gabapentin
(1x 600 mg comprimés)
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	52,05	51,99	100,1%	96,25-104,12%
(ng.h/mL)	53,13 (21,1%)	52,99 (19,8%)		
ASC _I	53,93	53,72	100,4%	96,61-104,30%
(ng.h/mL)	54,98 (20,4%)	54,71 (19,4%)		
C _{max}	5,13	5,07	101,0%	96,69-105,57%
(ng/mL)	5,22 (19,4%)	5,14 (16,4%)		
Tmax ^{\$} (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%)		

* Bio-GABAPENTIN, comprimés de 600 mg (Biomed Pharma)

+ NEURONTIN®(gabapentine) Comprimés 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.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité α_2 -delta des canaux calciques sensibles au voltage. 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.

Cancérogénèse 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 de reproduction

Lors d'une étude de fertilité et de reproduction générale, on a administré à des rats de la nourriture contenant jusqu'à 2000 mg/kg de gabapentine (42 fois la dose humaine de 2400 mg/jour), on n'observait aucun effet indésirable sur : fertilité, intervalle précédant le coït, taux de gestation, durée de gestation, parturition, comportement de nidification et d'allaitement, lactation.

On n'observait aucun effet tératogène de la gabapentine chez la souris (≤ 3000 mg/kg), ni chez le rat et le lapin (≤ 1500 mg/kg). Ces doses représentent, respectivement, 62 fois et 31 fois la dose humaine de 2400 mg par jour.

RÉFÉRENCE

- 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) capsules et comprimés. Pfizer Canada Inc. Date de révision : 8 avril 2016, numéro de contrôle : .192127

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr **Bio-GABAPENTIN**
(Gabapentine)

Cette notice est la troisième partie de la monographie du produit publiée lorsque Bio-GABAPENTIN a été approuvé pour la vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur Bio-GABAPENTIN. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question sur le médicament.

Veillez lire le présent feuillet attentivement avant de commencer à prendre votre médicament, même si vous en avez déjà pris auparavant. Conservez la notice avec votre médicament : vous pourriez avoir besoin de la relire. Pour obtenir des informations ou des conseils supplémentaires, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

AU SUJET DU MÉDICAMENT

Indications :

Bio-GABAPENTIN (gabapentine) appartient à la famille des antiépileptiques. Il sert à traiter l'épilepsie (convulsions).

Mode d'action :

Votre médecin vous a prescrit Bio-GABAPENTIN pour diminuer la fréquence de vos crises.

Contre-indications :

Ne prenez pas Bio-GABAPENTIN 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 :

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

Les formes posologiques Gabapentin 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

AVANT d'utiliser **Bio-GABAPENTIN**, veuillez aviser votre médecin ou votre pharmacien en cas de :

- toute maladie, surtout maladie rénale
- prise de tout médicament (prescrit ou en vente libre)
- antécédent de réaction allergique à un médicament, à un aliment, etc.
- grossesse prévue ou en cours
- allaitement
- antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie
- consommation d'alcool
- conduite automobile ou tâches dangereuses au travail.
- 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 Gabapentin Capsules USP et Gabapentin Comprimés USP, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Votre médecin doit connaître toutes ces informations avant de vous prescrire le médicament et d'en préciser la posologie.

INTÉRECTIONS 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 de Bio-GABAPENTIN dans votre sang. Si vous éprouvez des effets secondaires accrus pendant la prise simultanée de ces médicaments, notamment de la somnolence ou un ralentissement de la respiration, il se peut que la dose de Bio-GABAPENTIN ou d'opioïdes doive être ajustée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Évitez de consommer des boissons alcoolisées pendant que vous prenez Bio-GABAPENTIN.

Posologie usuelle :

- Il importe de prendre Bio-GABAPENTIN exactement comme le médecin l'a prescrit.
- Vous pouvez prendre Bio-GABAPENTIN avec ou

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

sans nourriture.

- N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose de Bio-GABAPENTIN 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 votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous ne vous sentez pas malade. Montrez au médecin votre flacon de médicament.

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 SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu en prenant Bio-GABAPENTIN, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Comme tous les médicaments, Bio-GABAPENTIN 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 Bio-GABAPENTIN, 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 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.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES:, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Fréquent	Cedème : 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			✓
	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 ou faiblesse musculaires inexplicables; urine foncée, nausées et/ou vomissements		✓	
	Incontinence urinaire : pertes involontaires d'urine		✓	
	Tintement (sonnerie) ou sifflement dans les oreilles		✓	
Fréquence inconnue	Somnolence		✓	
	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 Bio-GABAPENTIN, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

IMPORTANT: VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder 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 Bio-GABAPENTIN ou si votre médicament est périmé, veuillez rapporter tout reste de médicament à votre pharmacien.

DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES SOUPCONNÉS

Vous pouvez déclarer tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- en ligne à : <http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>
- par téléphone (sans frais) : 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur (sans frais) : 1-866-678-6789
 - par la poste au :
Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :

<http://www.santecanada.gc.ca/medeffet>.

REMARQUE: Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne protège pas de conseils médicaux

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Biomed Pharma.

Ce dépliant a été préparé par

Biomed Pharma
100-5950, Ch. de la Côte de Liesse
Mont-Royal
QC H4T 1E2
Phone# (514) 731-2003; Fax: (514) 731-2004
Date de préparation: le 19 juillet, 2016