

# Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	21
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr AURO-GABAPENTIN**

Capsules de gabapentine

(Norme du fabricant)

100 mg, 300 mg et 400 mg

**Antiépileptique**

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge (Ontario) L4L 8K8  
CANADA

Date de révision :  
Le 7 mai 2018

Numéro de contrôle : 215206

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE .....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	20
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>21</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	21
ESSAIS CLINIQUES .....	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	23
TOXICOLOGIE .....	24
RÉFÉRENCES .....	27
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>29</b>

**Pr AURO-GABAPENTIN**

Capsules de gabapentine

(Norme du fabricant)

100 mg, 300 mg et 400 mg

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Capsules de 100 mg, 300 mg et 400 mg	Amidon de maïs et talc  <b>Composition de l'enveloppe de la capsule :</b> Dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium et gélatine. De plus, la capsule à 300 mg contient : oxyde de fer jaune (E172) et la capsule à 400 mg contient : oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172).

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes**

AURO-GABAPENTIN 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**

AURO-GABAPENTIN 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**

AURO-GABAPENTIN 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 AURO-GABAPENTIN**

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).

### **Facultés mentales**

Les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses. 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 la gabapentine ne provoque pas chez eux d'effets indésirables.

### **Dépression du système nerveux central**

#### **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 graves. 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 également 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 dépresseurs 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'opioïdes en conséquence (voir aussi **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

## **Cancérogénèse et mutagenèse**

Lors des études de cancérogénèse, 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, Cancérogénèse et mutagenèse**).

## **Dépendance/Tolérance**

On n'a pas étudié, chez l'humain, le risque d'abus ou de dépendance lié à la gabapentine. Des cas d'abus de la gabapentine et d'accoutumance 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 médicament agissant sur le SNC, le médecin doit évaluer soigneusement les antécédents de toxicomanie et, le cas échéant, surveiller de près les signes de mauvaise utilisation ou de surutilisation d'AURO-GABAPENTINE (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose par le patient lui-même et comportement témoignant d'une quête de médicament).

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**

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 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 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 graves, voire mortelles, comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), ont été signalées chez des patients traités par des antiépileptiques, 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.

### **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**).

### **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 comparatifs avec placebo menés avec répartition aléatoire, 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 comparatives avec 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 reçu l'anticonvulsivant ou un placebo avec d'autres médicaments contre l'épilepsie (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. Le protocole de cette méta-analyse 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 les 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/m<sup>2</sup>).

**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 est incertain, 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. Pour toute femme qui décide de devenir enceinte pendant un traitement par AURO-GABAPENTIN, il convient de réévaluer soigneusement l'emploi du médicament.

**Registre de grossesses :** Les médecins sont invités à encourager les patientes traitées par AURO-GABAPENTIN 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/>.

**Femmes qui allaitent :** 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 AURO-

GABAPENTIN, 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.

Selon les données sur l'innocuité du médicament issues d'essais comparatifs avec placebo, menées à double insu chez 39 patients de 12 à 18 ans à qui on a administré des doses de 900 à 1200 mg/jour, la fréquence des réactions indésirables dans ce groupe de patients était semblable à celle qu'on a observée chez les sujets plus âgés.

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. AURO-GABAPENTIN peut être associée à d'autres antiépileptiques courants sans crainte de perturber le taux sérique de la gabapentine ou des autres antiépileptiques

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

#### **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 %).

## **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

### **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  $\geq 1$  % des participants à ces études sont présentés au tableau 1.

**Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement lors d'essais adjonction comparant la gabapentine à un placebo (effets survenus chez au moins 1 % des patients traités par la gabapentine et plus fréquents que dans le groupe placebo)**

	<b>Gabapentine<sup>a</sup> n= 543 (%)</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n= 378 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	11,0	5,0
Gain de poids	2,9	1,6
Dorsalgie	1,8	0,5
Œdème périphérique	1,7	0,5
<b>Système cardiovasculaire</b>		
Vasodilatation	1,1	0,3
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	2,2	0,5
Sécheresse : bouche ou gorge	1,7	0,5
Constipation	1,5	0,8
Troubles dentaires	1,5	0,3
Appétit accru	1,1	0,8
<b>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>		
Leucopénie	1,1	0,5
<b>Appareil locomoteur</b>		
Myalgie	2,0	1,9
Fracture	1,1	0,8
<b>Système nerveux</b>		
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
Pensée anormale	1,7	1,3

	<b>Gabapentine<sup>a</sup></b> <b>n= 543 (%)</b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b> <b>n= 378 (%)</b>
Tressautements	1,3	0,5
Incoordination	1,1	0,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Rhinite	4,1	3,7
Pharyngite	2,8	1,6
Toux	1,8	1,3
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Excoriations	1,3	0,0
Prurit	1,3	0,5
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Impuissance	1,5	1,1
<b>Organes sensoriels</b>		
Diplopie	5,9	1,9
Amblyopie	4,2	1,1
<b>Anomalies des résultats de laboratoire</b>		
Diminution du nombre de globules blancs	1,1	0,5

<sup>a</sup> **Plus traitement antiépileptique de fond.**

La gabapentine étant généralement associée à d'autres antiépileptiques, il était impossible de déterminer auxquels des médicaments les réactions indésirables étaient dues.

### **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  $\geq 1$  % des 2 074 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 2 074 patients sous gabapentine ayant éprouvé un effet indésirable du type mentionné, au moins une fois pendant le traitement par la 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 de poitrine, 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; *rares* : 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, syndrome du côlon irritable, hémorragie rectale, spasmes œsophagiens.

**Système endocrinien :** *rares* : 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, thrombocytopenie, adénopathie; *rares* : 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; *rares* : 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; *rares* : choréoathétose, 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; *rares* : mucosite, 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; *rares* : 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; *rares* : 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; *rares* : 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 suivants, signalés après la commercialisation du produit, pourraient n'avoir aucun rapport causal avec la gabapentine : 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, ictère, 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.

Des rapports de pharmacovigilance ont 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

### Aperçu

Des études *in vitro* ont évalué le potentiel d'inhibition, par la gabapentine, des principales enzymes des cytochromes P<sub>450</sub> 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 ( $\approx 15 \times$  la C<sub>max</sub> à 3600 mg/jour). La gabapentine n'induit pas les enzymes des cytochromes P<sub>450</sub>.

Au taux plasmatique associé à la dose maximale recommandée de gabapentine (3600 mg/jour; C<sub>max</sub> = 11,6 µg/ml), une interaction métabolique entre la gabapentine et un médicament dont la clairance est régie par les principales enzymes des cytochromes P<sub>450</sub> 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 ( $\approx 3 \%$ ); 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 relatives aux interactions médicamenteuses décrites dans la présente section ont été recueillies lors d'études menées chez des adultes sains et des patients adultes souffrant d'épilepsie :

#### *Antiépileptiques*

**Il n'y a pas d'interaction entre la gabapentine et la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine ou le phénobarbital. On peut donc employer AURO-GABAPENTIN en association avec les antiépileptiques d'usage courant sans risquer de modifier les concentrations plasmatiques de la gabapentine ou de ces autres antiépileptiques.**

#### *Hydrocodone*

L'administration concomitante de doses uniques de gabapentine (de 125 à 500 mg; n = 48) et d'hydrocodone (10 mg; n = 50) s'est traduite par une diminution proportionnelle à la dose de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'hydrocodone, par comparaison à l'administration d'hydrocodone seule; les valeurs de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'hydrocodone ont chuté de 2 et 4%, respectivement, après l'administration de 125 mg de gabapentine, et de 16 et 22%, respectivement, après l'administration de 500 mg de gabapentine. On ne connaît pas le mécanisme à l'origine de cette interaction. L'hydrocodone a fait augmenter de 14% l'ASC de la gabapentine. On ne connaît pas l'importance de l'interaction avec des doses plus élevées 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 % l'ASC 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 la gabapentine et de l'anovulant Norlestrin<sup>MD</sup> n'affecte ni la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la noréthindrone, ni celle de l'éthinylœstradiol.

### ***Antiacides***

La coadministration de gabapentine et d'antiacides à base d'aluminium et de magnésium abaisse de  $\leq 20\%$  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**

AURO-GABAPENTIN est administré 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<sup>MD</sup> d'Ames, en présence de gabapentine ou de placebo ajoutés à d'autres antiépileptiques.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Comme AURO-GABAPENTIN est éliminé uniquement par voie urinaire, un réglage de la posologie est recommandé en cas d'atteinte rénale (y compris chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée) et chez les sujets sous hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Populations particulières, Tableau 2, et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**).

#### **Adultes :**

La gabapentine est prise par voie orale, avec ou sans aliments.

**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. 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. 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 AURO-GABAPENTIN. De plus, l'absence d'interaction avec les antiépileptiques courants permet d'associer AURO-GABAPENTIN 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 AURO-GABAPENTIN, de baisse de posologie, de remplacement par un autre antiépileptique ou d'ajout d'un autre produit au traitement par AURO-GABAPENTIN, 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 d'AURO-GABAPENTIN chez les adultes, selon la fonction rénale**

Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale <sup>1</sup> (mg/jour)	Posologie <sup>2</sup>
≥ 60	900 - 3600	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 3 et administrée 3 fois par jour.
> 30 à 59	400 - 1400	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 2 et administrée 2 fois par jour.
> 15 à 29	200 - 700	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour.
15	100 - 300	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 15 mL/min, il faut réduire la dose quotidienne en proportion de celle-ci (p. ex., les patients dont la clairance de la créatinine est de 7,5 mL/min doivent recevoir la moitié de la dose quotidienne que reçoivent les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 mL/min).
<b>Dose supplémentaire post-hémodialyse (mg)</b>		
Hémodialyse	125 - 350	Les patients sous hémodialyse doivent recevoir les doses d'entretien indiquées ainsi qu'une dose supplémentaire (dose post-hémodialyse) après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures

<sup>1</sup> Ce tableau présente les doses recommandées. Lorsque les teneurs disponibles ne permettent pas d'administrer la dose recommandée, l'établissement de la dose doit être fondé sur les teneurs offertes, le jugement clinique du médecin et la tolérabilité.

<sup>2</sup> Le médecin doit régler la posologie selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit.

**Pédiatrie : AURO-GABAPENTIN n'est pas indiqué chez l'enfant de moins de 18 ans (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE; MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).**

**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.

## **SURDOSAGE**

**En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.**

### **Symptômes de surdose**

On n'a observé aucun cas de toxicité aiguë menaçant la survie dans des cas de surdose de gabapentine pouvant atteindre 49 g en une prise. Ces surdoses ont produit étourdissements, diplopie, dysarthrie, somnolence, perte de conscience, léthargie et diarrhée légère. Tous les patients se sont rétablis avec un traitement 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.

On n'a pu identifier de dose orale létale de gabapentine chez le rat et la souris, malgré l'administration de doses allant jusqu'à 8000 mg/kg. Les signes de toxicité aiguë comprenaient : ataxie, dyspnée, ptose, hypoactivité ou 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.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

La 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 GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub>.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité alpha2-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'état d'équilibre peut être déduit des données sur dose unique. La pharmacocinétique de la gabapentine à l'état d'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  $58 \pm 6$  l (moyenne  $\pm$  écart-type). Chez l'épileptique, le taux de gabapentine dans le LCR représente  $\approx 20$  % du creux plasmatique à l'état d'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'état d'équilibre, des capsules de gabapentine.

**Tableau 3. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la gabapentine à l'état d'équilibre, après administration toutes les 8 heures chez des adultes**

<b>Paramètre pharmacocinétique</b>	<b>300 mg (n=7)</b>	<b>400 mg (n=11)</b>
C <sub>max</sub> (µg/ml)	4,02	5,50
t <sub>max</sub> (h)	2,7	2,1
T <sub>½</sub> (h)	5,2	6,1
ASC <sub>(0-∞)</sub> (µg•h/ml)	24,8	33,3
QE % <sup>1</sup>	ND	63,6

<sup>1</sup> Quantité éliminée par l'urine (% de la dose)

ND = non disponible

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Pédiatrie :**

On ne dispose d'aucune donnée 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<sub>r</sub>) 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**).

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante, de 15 °C à 30 °C, dans un contenant hermétiquement fermé.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les capsules de gabapentine sont présentées sous les formes décrites ci-après :

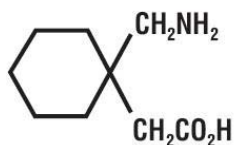
Forme Posologique	Comprimés		
	Dose	100 mg	300 mg
<b>Description</b>	Capsule de taille '3' en gélatine dure blanche avec capuchon blanc portant l'inscription 'D' sur le capuchon blanc et '02' sur le corps blanc.	Capsule de taille '1' en gélatine dure jaune avec capuchon jaune portant l'inscription 'D' sur le capuchon jaune et '03' sur le corps jaune.	Capsule de taille '0' en gélatine dure orange avec capuchon orange portant l'inscription 'D' sur le capuchon orange et '04' sur le corps orange.
<b>Composition</b>	100 mg de gabapentine  <b>Ingrédients non médicinaux :</b> Amidon de maïs et talc.  <b>Composition de la capsule :</b> Dioxyde de titane (E171) Ph.Eur., laurylsulfate de sodium Ph.Eur., et gélatine Ph.Eur.	300 mg de gabapentine  <b>Ingrédients non médicinaux :</b> Amidon de maïs et talc.  <b>Composition de la capsule :</b> Dioxyde de titane (E171) Ph.Eur., laurylsulfate de sodium Ph.Eur., gélatine Ph.Eur et oxyde de fer jaune (E172)	400 mg de gabapentine  <b>Ingrédients non médicinaux :</b> Amidon de maïs et talc.  <b>Composition de la capsule :</b> Dioxyde de titane (E171) Ph.Eur., laurylsulfate de sodium Ph.Eur., gélatine Ph.Eur., oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172).
<b>Conditionnement</b>	Plaquettes alvéolées de (10 x 10) capsules Flacons de PÉHD (polyéthylène haute densité) de 100, de 500 et de 1000 capsules.	Plaquettes alvéolées de (10 x 10) capsules Flacons de PÉHD (polyéthylène haute densité) de 100, de 500 et de 1000 capsules.	Plaquettes alvéolées de (10 x 10) capsules Flacons de PÉHD (polyéthylène haute densité) de 100 et de 500 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre :	Gabapentine
Nom chimique :	acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique
Formule moléculaire :	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub>
Masse moléculaire :	171,24 g/mol
Structure moléculaire :	



#### Propriétés physicochimiques

Description :	F	hâtre
Solubilité :	Facilement soluble dans l'eau et dans des solutions aqueuses basiques et acides.	
pKa & pH :	pK <sub>a1</sub> = 3,68; pK <sub>a2</sub> = 10,70; coefficient de partage au pH 7,4 = 1,25 (log P)	

## ESSAIS CLINIQUES

### Données de biodisponibilité comparative

Une étude de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée au su auprès de 35 d'hommes adultes en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des capsules AURO-GABAPENTIN à 400 mg (à l'étude) d'Aurobindo Pharma Ltd., Inde, à celle des capsules Neurontin (référence) à 400 mg de Pfizer Canada Inc., CANADA.

### Résumé des données de biodisponibilité comparée

Capsules de gabapentine (1 x 400 mg) Non corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude Capsules AURO-GABAPENTIN 1 x 400 mg	Référence <sup>†</sup> Capsules Neurontin 1 x 400 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (hr.ng/mL)	29189,28 30143,03 (26,5)	27980,17 28844,02 (25,6)	104,32	97,29 – 111,86
ASC <sub>I</sub> (hr.ng/mL)	29734,11 30709,51 (26,6)	28542,47 29418,19 (25,7)	104,17	97,27 – 111,57
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3013,10 3110,12 (25,5)	2838,08 2932,03 (27,5)	106,17	98,98 – 113,88
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	2,50 (4,67)	3,00 (4,33)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	5,978 (14,4)	6,125 (16,3)		

\* Exprimé sous forme de valeur médiane (fourchette) plutôt que sous forme de moyenne

† Capsules Neurontin, fabriquées par Pfizer Canada Inc., CANADA

Durant les essais contrôlés par placebo de 12 semaines sur l'épilepsie mal maîtrisée par les antiépileptiques usuels, la gabapentine, associée au traitement antiépileptique en cours, réduisait davantage que le placebo la fréquence des crises partielles (simples ou complexes) et celle des crises tonico-cloniques secondairement généralisées. L'analyse plus approfondie des données a révélé une efficacité plus marquée contre les crises partielles complexes et les crises tonico-cloniques secondairement généralisées que contre les crises de tout type. La posologie allait de 900 à 1800 mg/jour (médiane : 1200 mg/jour).

Lors d'études ouvertes, non contrôlées, au long cours ( $\leq 18$  mois) sur l'épilepsie réfractaire, l'administration de gabapentine jusqu'à 3600 mg/jour ne modifiait ni le type, ni la fréquence des réactions 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  $\mu\text{M}$ , 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 des autres médicaments analogues. La gabapentine (0,01-100  $\mu\text{M}$ ) 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  $\mu\text{M}$ ) 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 alpha2-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 aiguë :**

Lors d'essais de toxicité aiguë chez les rongeurs et les singes, la gabapentine s'est révélée très peu toxique. Chez des souris adultes et des souriceaux âgés de 3 semaines, aucune mort n'est survenue, et les doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) n'ont pu être déterminées, se révélant supérieures à 8000, 2000 et 4000 mg/kg suivant l'administration du produit par les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Chez des rats et des ratons âgés de 3 semaines, la DL<sub>50</sub> a dépassé 8000 mg/kg et 2000 mg/kg après l'administration d'une dose unique par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. Des singes ayant reçu par voie orale des doses uniques de gabapentine allant jusqu'à 1250 mg/kg n'ont montré aucun signe d'intoxication.

### **Toxicité chronique :**

Toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien et singe) ont bien toléré la gabapentine administrée en doses orales multiples. On a observé une diminution de la prise de poids chez le rat; une hypoactivité, des vomissements et de la sialorrhée chez le chien, et des modifications de la consistance des selles chez toutes les espèces à l'exception de la souris. L'augmentation du poids des reins observée chez le rat mâle était en corrélation avec une accumulation de gouttelettes hyalines dans l'épithélium du tube proximal; on n'a pas observé de modifications dans les reins des rats femelles. On a aussi constaté des augmentations réversibles du poids du foie chez les rats ayant reçu 3000 mg/kg de gabapentine pendant 13 semaines ou 1500 mg/kg pendant 26 semaines, ainsi que chez les chiens en ayant reçu 2000 mg/kg pendant 6 mois. Aucun signe d'altération pathologique n'a été observé chez des souris ayant reçu jusqu'à 2000 mg/kg de gabapentine pendant 13 semaines, ni chez des singes en ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant 52 semaines.

Chez le rat, la concentration plasmatique de la gabapentine augmentait avec la dose. Lorsque la dose se situait entre 2000 et 3000 mg/kg, la concentration plasmatique n'augmentait pas proportionnellement à la dose, ce qui permet de croire qu'à des doses élevées, l'absorption est saturable.

### **Carcinogénèse et mutagenèse :**

La gabapentine a été mélangée à la nourriture de souris, à raison de 200, 600 et 2000 mg/kg par jour, et de rats à raison de 250, 1000 et 2000 mg/kg par jour, pendant 2 ans. On a constaté une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris des 2 sexes. Chez les rats ayant reçu 2000 mg/kg, les pics plasmatiques et les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps étaient 20 fois plus élevés que les concentrations thérapeutiques obtenues chez les humains traités à la

dose de 1200 mg/jour, et 14 fois plus élevés que celles qu'on a observées chez les humains prenant la dose de 2400 mg/jour.

Chez les rats mâles, les tumeurs des cellules acineuses du pancréas sont peu malignes; elles n'ont pas eu d'effet sur la survie, n'ont pas donné de métastases et n'ont pas envahi les tissus voisins. Elles étaient similaires à celles qu'on a observées chez les témoins. On a aussi constaté que les concentrations pancréatiques de gabapentine étaient plus élevées que les concentrations plasmatiques chez les rats, mais pas chez les singes, phénomène pouvant expliquer les effets particuliers à l'espèce.

Le rapport entre les tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez le rat mâle et les risques de carcinogenèse chez les humains n'est pas clair, car les tumeurs pancréatiques du rat n'ont pas les mêmes caractéristiques biologiques que celles qu'on observe chez les humains. Chez ceux-ci, 90 % des cancers primitifs de la partie exocrine du pancréas sont des adénomes du canal excréteur, alors que, chez le rat, les principales tumeurs exocrines primitives du pancréas sont les adénomes des cellules acineuses. De plus, chez les humains, les néoplasmes du pancréas se sont déjà propagés localement et à distance au moment du diagnostic, des métastases se forment dans 67 % des cas, et la survie n'est que de 2 à 6 mois une fois le diagnostic établi. Par contre, chez les rats mâles ayant reçu de la gabapentine, les tumeurs des cellules acineuses du pancréas n'ont pas donné de métastases, n'ont pas envahi les tissus voisins et n'ont pas eu d'effet sur la survie.

La gabapentine n'a pas de pouvoir génotoxique. Elle n'a pas eu d'effet mutagène sur les bactéries en culture dans le test d'Ames, ni sur le locus HGPRT dans les cellules de mammifères en présence ou en l'absence d'activation métabolique. Elle n'a pas non plus provoqué d'aberrations structurales des chromosomes dans les cellules de mammifères *in vivo* et *in vitro* et n'a pas engendré la formation de micronoyaux dans de la moelle osseuse de hamsters.

### **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/m<sup>2</sup>), 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/m<sup>2</sup>).

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 doses quotidienne chez l'humain calculée en mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>).

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/m<sup>2</sup>.

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/m<sup>2</sup>.

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 souriceaux 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 alpha<sub>2</sub>-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. In: Levy R, Mattson R, Meldrum B, et al Eds. Antiepileptic Drugs. Raven Press Ltd, 3rd edition, 1989;925-35.
2. Chadwick D. Gabapentin: Profile of a new antiepileptic drug. In: McLean J, Ed. Antiepileptic drug research: the second fifty years. Proc Symp, Jerusalem, September 6, 1987. Princeton, Excerpta Medica 1988; 24-28.
3. Bartoszyk G, Meyerson N, Reimann W. et al. Gabapentin. In: Meldrum B, Porter R, Eds. 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 al. Gabapentin in the treatment of drug-resistant epileptic patients. Advances in Epileptology 1989; 17:219-221.
6. Crawford P, Ghadiali E, Lane R, et al. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. J Neuro Neurosurg Psychiatry 1987; 50:682-686.
7. Vollmer K, Anhut H, Thomann P, et al. 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, Göthert 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: edited by D. Chadwick, 1993; Royal Society of Medicine Services International Congress and Symposium Series No. 198, published by Royal Society of Medicine Services Limited, London, 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 al. Safety and tolerability of gabapentin as adjunctive therapy in a large, multicenter study. *Epilepsia* 1999; 40(7):965-972.
16. Monographie de produit NEURONTIN (Pfizer Canada Inc.) Date de révision : le 22 février 2018, Numéro de contrôle de la présentation : 211678.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE  
CONSOUMMATEUR**

**Pr AURO-GABAPENTIN**

Capsules de gabapentine

(Norme du fabricant)

100 mg, 300 mg et 400 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'AURO-GABAPENTIN 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 de la d'AURO-GABAPENTIN. 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 DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

AURO-GABAPENTIN appartient à la famille de médicaments appelée antiépileptiques. Il sert à traiter l'épilepsie (les convulsions).

**Les effets de ce médicament :**

AURO-GABAPENTIN vous a été prescrit par votre médecin pour réduire le nombre de crises que vous avez.

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

Ne prenez pas AURO-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.

**L'ingrédient médicinal est :**

La gabapentine

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Capsules AURO-GABAPENTIN: Amidon de maïs et talc.  
L'enveloppe de la capsule contient : Dioxyde de titane (E171) Ph.Eur., laurylsulfate de sodium Ph.Eur., gélatine Ph.Eur. En Plus, 300mg contient oxyde de fer jaune (E172) et 400 mg contient, oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer jaune (E172).

**Les formes posologiques sont :**

AURO-GABAPENTIN est offert en capsules (contenant 100 mg, 300 mg ou 400 mg de gabapentine).

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser AURO-GABAPENTIN, 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. AURO-GABAPENTIN passe dans le lait maternel. Cependant, on ne sait pas si AURO-GABAPENTIN peut faire du tort au bébé. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devez prendre AURO-GABAPENTIN 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.
- 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 la gabapentine, 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 AVEC CE MÉDICAMENT**

Si vous amorcez ou cessez un traitement par des opioïdes comme la morphine ou l'hydrocodone, avisez-en votre médecin. La prise d'opioïdes peut faire augmenter la concentration d'AURO-GABAPENTIN 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 AURO-GABAPENTIN avec un opioïde ou avec des sédatifs ou des tranquillisants. Il se peut que la dose d'AURO-GABAPENTIN ou des autres médicaments doive être ajustée.

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

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Dose habituelle :

- Il importe de prendre AURO-GABAPENTIN exactement comme le médecin l'a prescrit.
- Vous pouvez prendre AURO-GABAPENTIN avec ou sans nourriture.
- N'augmentez ou ne diminuez jamais votre dose d'AURO-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 trop grande quantité d'AURO-GABAPENTIN, contactez votre professionnel de la santé ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche, ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

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 vous a été prescrit personnellement. N'en donnez à personne d'autre; il risque de provoquer des effets indésirables, qui pourraient être graves.

**EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE**

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

Comme tous les médicaments, AURO-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 par AURO-GABAPENTIN, vous pourriez ressentir des effets secondaires tels que : agitation, somnolence, étourdissements, manque de coordination musculaire, 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 d'AURO-GABAPENTIN : anxiété, insomnie, nausées, douleur et transpiration

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>	<b>Cœdème :</b> Enflure des jambes, des chevilles ou des pieds.	√		
<b>Peu fréquent</b>	<b>Réactions allergiques :</b> fièvre, éruption cutanée, ganglions enflés, urticaire, irritation de la bouche, irritation des yeux, langue ou lèvres enflées, essoufflement			√
	<b>Dépression respiratoire :</b> respiration lente, superficielle ou faible			√
	<b>Palpitations cardiaques</b>		√	
	<b>Douleur à la poitrine</b>		√	
	<b>Convulsions</b>		√	
	<b>Hallucinations</b>			√
	<b>Modifications inhabituelles de l'humeur</b>		√	
	<b>Idées suicidaires ou d'automutilation</b>		√	
	<b>Jaunisse :</b> (coloration jaune de la peau), urine foncée		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Rhabdomyolyse :</b> Altération de la coordination ou du tonus musculaire; douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables; urine foncée, nausées et/ou vomissements		√	
<b>Incontinence urinaire :</b> pertes involontaires d'urine		√	
Tintement (sonnerie) ou sifflement dans les oreilles		√	
<b>Fréquence inconnue</b>	Somnolence	√	
	Confusion	√	
	Évanouissement	√	
	<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation des convulsions		√
<b>Hypoglycémie ou hyperglycémie</b>			
<b>Fluctuations de la glycémie</b> (chez les patients diabétiques)			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'AURO-GABAPENTIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Gardez tous vos médicaments hors de la portée des enfants.
- Ranger à température ambiante, entre 15 °C 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 AURO-GABAPENTIN, ou si votre médicament est périmé, veuillez rapporter tout reste de médicament à votre pharmacien.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, contactez votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

**Si vous voulez de plus amples renseignements à propos d'AURO-GABAPENTIN :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); le site Web du fabricant (<http://www.auropharma.ca>) ou en appelant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, (Ontario) L4L 8K8,  
CANADA

Date de révision : Le 7 mai 2018