

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-GABAPENTIN

Capsules de gabapentine

Capsules dosées à 100 mg, à 300 mg et à 400 mg pour la voie orale

Norme Apotex

PrAPO-GABAPENTIN TABLETS

Comprimés de gabapentine

Comprimés dosés à 600 mg et à 800 mg pour la voie orale

USP

Antiépileptique

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
Canada, M9L 1T9

Date d'autorisation initiale :
15 août 2001

Date de révision :
23 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274876

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance	2023-08
7.1 Populations particulières, 7.1.1 Femmes enceintes, Syndrome de sevrage du nouveau-né	2023-08

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose omise	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
9.1 Interactions médicamenteuses graves	20

9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament	20
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	25
10.1	Mode d'action	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	28
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	28
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	29
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	29
14.2	Études de biodisponibilité comparative	30
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	35
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	36

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS (gabapentine) sont indiqués comme traitement adjuvant chez les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé de façon satisfaisante par la thérapeutique classique.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

D'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'usage concomitant d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Administration avec des opioïdes](#)).

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Comme APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS sont éliminés 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières, Personnes âgées et insuffisance rénale](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Dose initiale : La dose initiale est de 300 mg, 3 fois par jour.

Posologie : Selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit, cette dose peut être portée à un maximum de 1800 mg/jour, administrés à raison de 3 prises par jour en capsules dosées à 300 ou à 400 mg ou en comprimés dosés à 600 ou à 800 mg. Lors des essais cliniques, la gamme posologique efficace s'établissait entre 900 et 1800 mg/jour, fractionnés en 3 prises et administrés en capsules dosées à 300 ou à 400 mg ou en comprimés dosés à 600 ou à 800 mg. Lors d'études cliniques à long terme, menées sans insu, les patients ont bien toléré des doses allant jusqu'à 2400 mg/jour. De plus, on a administré une dose de 3600 mg/jour à un petit nombre de patients pendant une période limitée, et cette dose a été bien tolérée.

Selon les données des essais cliniques, dans certains cas, des doses > 1200 mg/jour peuvent être plus efficaces, mais, avec des doses plus élevées, la fréquence des effets indésirables peut augmenter (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Traitement d'entretien : On doit diviser la dose quotidienne d'entretien en 3 prises avec, entre chaque prise, un intervalle maximal de 12 heures pour éviter la survenue de crises convulsives perthérapeutiques. Il n'est pas nécessaire de surveiller la concentration plasmatique de la gabapentine afin d'optimiser le traitement par APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS. De plus, comme celui-ci n'interagit pas avec les antiépileptiques d'usage courant, on peut l'administrer en association avec ces derniers sans craindre de modifier les concentrations plasmatiques de la gabapentine ou de ces antiépileptiques.

Arrêt du traitement, réduction de la dose ou ajout d'un antiépileptique d'appoint : Si la dose d'APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS est réduite, si le traitement est interrompu ou remplacé par un autre anticonvulsivant ou encore si un autre antiépileptique est ajouté à APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, il faut procéder de façon graduelle sur une période d'au moins 1 semaine, ou plus longtemps, si le médecin le juge nécessaire (voir [7 MISES](#)

[EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement par la gabapentine](#)).

Populations particulières

Personnes âgées et insuffisance rénale : Comme la gabapentine est éliminée principalement par voie urinaire, on recommande de régler la posologie selon les directives ci-après en cas d'atteinte rénale (y compris chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée) et chez les sujets sous hémodialyse (voir [4.1 Considérations posologiques](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Tableau 1 – Posologie d'APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS chez les adultes d'après la fonction rénale

Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale ¹ (mg/jour)	Posologie ²
≥ 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 < 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).
Dose supplémentaire post-hémodialyse (mg)		
Hémodialyse	125-350	Les patients sous hémodialyse doivent recevoir les doses d'entretien indiquées ainsi qu'une dose post-hémodialyse supplémentaire après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

¹. 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.
2. Le professionnel de la santé doit régler la posologie selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit.

Enfants : APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS ne sont pas indiqués chez les enfants de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#); [7.1.3 Enfants](#)).

Insuffisance hépatique : La gabapentine ne subissant pas de biotransformation appréciable dans l'organisme humain, aucune étude n'a été effectuée chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

4.4 Administration

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS sont pris par voie orale, avec ou sans aliment.

4.5 Dose omise

Le professionnel de la santé doit aviser le patient que s'il oublie une dose, il doit la prendre dès que possible. Cependant, si la prise de la dose suivante est prévue au cours des 4 prochaines heures, il doit sauter la dose oubliée et poursuivre son schéma posologique habituel. Pour éviter les crises convulsives perthérapeutiques, l'intervalle entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

5 SURDOSAGE

Symptômes du surdosage

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 surdosages de gabapentine peuvent entraîner le coma, voire la mort, en particulier lorsque ce médicament est associé à d'autres dépresseurs du système nerveux central (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 du surdosage

On peut extraire la gabapentine du sang par hémodialyse. Bien qu'on n'ait pas effectué d'hémodialyse dans les quelques cas de surdosage signalés, ce genre d'intervention peut être indiqué pour certains états cliniques ou une insuffisance rénale importante.

Son absorption diminuant lorsqu'elle est administrée à des doses élevées, en cas de surdosage, la gabapentine a des effets toxiques limités.

En cas de surdosage, il faut envisager la possibilité que le patient ait pris plusieurs médicaments.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 100, à 300 et à 400 mg	Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, encre comestible bleue, gélatine, oxyde de fer jaune (capsules à 300 mg et à 400 mg), oxyde de fer rouge (capsules à 400 mg), stéarate de magnésium et talc. L'encre bleue comestible contient : dioxyde de titane, gomme laque, et laque d'aluminium FD&C bleue n° 2.
Orale	Comprimés dosés à 600 et à 800 mg	Copovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Capsules :

APO-GABAPENTIN en capsules à 100 mg : Chaque capsule de gélatine dure à corps opaque blanc et à capuchon opaque blanc, contenant une poudre blanche ou blanchâtre et portant l'inscription « APO 100 », contient 100 mg de gabapentine. Offert en flacons de PEHD de 100 et 500 capsules.

APO-GABAPENTIN en capsules à 300 mg : Chaque capsule de gélatine dure à corps opaque

jaune et à capuchon opaque jaune, contenant une poudre blanche ou blanchâtre et portant l'inscription « APO 300 », contient 300 mg de gabapentine. Offert en flacons de PEHD de 100 et 500 capsules.

APO-GABAPENTIN en capsules à 400 mg : Chaque capsule de gélatine dure à corps opaque orange et à capuchon opaque orange, contenant une poudre blanche ou blanchâtre et portant l'inscription « APO 400 », contient 400 mg de gabapentine. Offert en flacons de PEHD de 100 et 500 capsules.

Comprimés :

APO-GABAPENTIN TABLETS à 600 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant les inscriptions « GAB » et « 600 » gravées de part et d'autre d'une rainure partielle d'un côté et aucune de l'autre contient 600 mg de gabapentine. Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-GABAPENTIN TABLETS à 800 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant les inscriptions « GAB » et « 800 » gravées de part et d'autre d'une rainure partielle d'un côté et aucune de l'autre contient 800 mg de gabapentine. Offert en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS n'est pas jugée efficace contre les crises à type d'absence et doit donc être employée avec prudence chez les patients dont l'épilepsie est mixte et qui ont des absences.

Arrêt du traitement par la gabapentine : Comme pour les autres anticonvulsivants, il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de gabapentine à cause du risque de recrudescence des crises. Dans les rapports de pharmacovigilance, on a signalé des manifestations indésirables par suite de l'arrêt soudain du traitement par la gabapentine, dont l'anxiété, l'insomnie, les nausées, les douleurs et la transpiration (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Lorsque le clinicien juge bon de réduire la dose du médicament, d'en cesser l'administration ou de le remplacer par un autre agent, il doit le faire graduellement sur une période d'au moins 1 semaine (ou plus longtemps, s'il le juge nécessaire).

Cancérogénèse et mutagenèse

Au cours des études de cancérogénèse, l'administration de gabapentine à une dose de

2000 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations plasmatiques 14 fois supérieures à celles que produit chez l'humain une dose de 2400 mg/jour, a été associée à une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris. On ne sait pas quel rapport existe entre ces tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles et les risques chez les humains, d'autant moins que chez ces derniers, les cancers du pancréas prépondérants sont des tumeurs du canal excréteur et non pas des cellules acineuses (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)).

Dépendance et tolérance

La gabapentine peut mener à de l'abus et à de la dépendance chez les personnes ayant ou non des antécédents de troubles psychiatriques ou de toxicomanie. Des cas d'abus de la gabapentine et de dépendance à ce médicament ont été signalés depuis la commercialisation du produit chez des patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses thérapeutiques ou à des doses supérieures aux doses recommandées, et, dans certains cas, suivant des indications non approuvées. Comme avec tout autre médicament agissant sur le SNC, le professionnel de la santé doit vérifier soigneusement la présence d'antécédents de troubles psychiatriques et/ou de toxicomanie et, le cas échéant, surveiller étroitement l'apparition de signes d'usage abusif ou d'usage détourné d'APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, ou encore de dépendance au produit (p. ex. épuisement de l'effet, augmentation de la dose par le patient lui-même et comportement témoignant d'une quête de médicament).

Sevrage : Des cas de symptômes de sevrage survenus peu après l'arrêt du traitement par la gabapentine ont été signalés depuis la commercialisation du produit. Dans certains cas, ces patients avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et suivant des indications non approuvées. Les symptômes de sevrage le plus souvent signalés ont été les suivants : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, transpiration, tremblements, céphalées, dépression, sensations anormales, étourdissements et malaise; ces symptômes peuvent indiquer une dépendance au médicament. Avant d'amorcer le traitement, il faut informer le patient du risque de sevrage et des symptômes qui peuvent l'accompagner. Si l'administration de gabapentine doit être interrompue, il faut procéder graduellement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Arrêt du traitement par la gabapentine](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses. Les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses. Les patients sous APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS ne devraient pas conduire jusqu'à ce qu'ils acquièrent suffisamment d'expérience avec APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS pour juger si leurs facultés sont affaiblies par la prise de ce médicament. Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. On doit avertir les patients de s'abstenir d'activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient certains qu'APO-

GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS ne provoquent pas chez eux d'effets indésirables.

Systeme immunitaire

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.

Systeme 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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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

Administration avec des opioïdes : L'administration concomitante d'opioïdes et d'APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Les concentrations de gabapentine peuvent augmenter chez les patients qui reçoivent aussi des opioïdes (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Dépression respiratoire potentiellement mortelle; 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

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'opioïde en conséquence.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les données des essais cliniques n'indiquent pas la nécessité de surveiller systématiquement les paramètres de biologie clinique, pour être sûr de l'innocuité du traitement par APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS. On peut employer ce médicament en association

avec d'autres antiépileptiques d'usage courant, sans craindre de modifier les concentrations sanguines de la gabapentine ou de ces antiépileptiques.

Fonctions mentale et psychique

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.

Peau

Réactions indésirables cutanées sévères : On a signalé des réactions indésirables cutanées sévères pouvant mettre la vie en danger, comme le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit. 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 professionnel de la santé sans

tarder. En présence de signes et de symptômes évocateurs de ces affections, il faut interrompre immédiatement le traitement par la gabapentine (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Risque pour le fœtus

D'après des données obtenues chez l'animal, la gabapentine peut être dangereuse pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Lors d'études non cliniques menées sur des souris, des rats et des lapins, la gabapentine s'est avérée toxique pour le développement (causant entre autres des anomalies squelettiques et viscérales fœtales plus fréquentes ainsi qu'une augmentation de la mortalité embryofœtale) lorsqu'elle était administrée à des femelles gravides à des doses inférieures à la dose maximale recommandée pour les humains (DMRH), soit 3600 mg/jour, calculées en fonction de la surface corporelle (mg/m²).

Pouvoir tératogène

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

Syndrome de sevrage du nouveau-né

Des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né ont été signalés suivant l'exposition in utero à diverses doses de gabapentine. L'administration concomitante de gabapentine et d'opioïdes pendant la grossesse peut accroître le risque d'un tel syndrome, et commande l'évaluation et la surveillance étroite du nouveau-né.

Registre de grossesses

Les professionnels de la santé sont invités à encourager les patientes traitées par APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS 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/>.

7.1.2 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 APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, en tenant compte des bienfaits du médicament pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de gabapentine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

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

Au cours d'essais cliniques comparatifs menés auprès de patients âgés de 3 à 12 ans (N = 323), des effets indésirables de nature psychiatrique (labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie et troubles de la pensée) ont été signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par la gabapentine que chez ceux ayant reçu un placebo.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune étude systématique n'a été réalisée chez les personnes âgées. Les effets indésirables signalés chez 59 sujets âgés de plus de 65 ans et traités par la gabapentine ne sont pas différents de ceux qu'on a observés chez des patients plus jeunes. La petite taille de l'échantillon étudié et la durée restreinte d'exposition des sujets au médicament ne permettent pas de tirer des conclusions en ce qui a trait à l'influence de l'âge sur le type et la fréquence des effets indésirables associés à la gabapentine.

La gabapentine étant principalement éliminée par voie urinaire, un réglage posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés, en raison de la diminution de leur fonction rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Effets indésirables courants du médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent avec l'emploi de la gabapentine en association avec d'autres antiépileptiques, et non observés à une fréquence équivalente chez les sujets prenant le placebo, ont été la somnolence, les étourdissements, l'ataxie, la fatigue, le nystagmus et les tremblements (voir le [tableau 3](#)).

Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement

Lors des essais comparatifs avec placebo, on a enregistré environ 6,4 % de cas d'abandon pour cause d'effets indésirables dans le groupe des 543 sujets traités par gabapentine, par rapport à environ 4,5 % dans le groupe des 378 témoins. Les effets indésirables le plus souvent invoqués comme cause d'abandon ont été la somnolence (1,2 %), l'ataxie (0,8 %), la fatigue, les nausées et/ou les vomissements et les étourdissements (0,6 % pour chacun).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Fréquence au cours des essais cliniques comparatifs

Adultes : Des doses multiples de gabapentine ont été administrées à 543 sujets atteints de crises partielles lors d'études comparatives avec placebo d'une durée de 12 semaines. Au cours de ces études, on a ajouté la gabapentine (aux doses de 600, 900, 1200 ou 1800 mg/jour) ou un placebo au traitement antiépileptique déjà suivi par le patient. Les signes et les symptômes survenus chez au moins 1 % des patients traités lors de ces études sont présentés au [tableau 3](#).

Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement lors d'essais d'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)

	Gabapentine ^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

	Gabapentine^a n = 543 (%)	Placebo^a n = 378 (%)
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	1,1	0,5

	Gabapentine^a n = 543 (%)	Placebo^a n = 378 (%)
globules blancs		

^a. Ajouté au traitement antiépileptique de base

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

Effets indésirables liés à la dose observés au cours du traitement

Parmi les effets indésirables observés chez les patients traités par la gabapentine, la somnolence et l'ataxie semblaient liées à la dose. Chez 54 sujets faisant partie d'un des essais comparatifs et traités par 1800 mg/jour de gabapentine, la fréquence de certains effets indésirables – le nystagmus (20,4 %), les tremblements (14,8 %), la rhinite (13 %), l'œdème périphérique (7,4 %), les troubles de la coordination, la dépression et la myalgie (5,6 % pour chacune) – a été environ 2 fois plus élevée que chez les 489 sujets de plusieurs autres essais comparatifs traités par des doses quotidiennes de 600 à 1200 mg. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et avaient une durée médiane de 2 semaines.

Les données des essais sans insu non comparatifs de longue durée indiquent qu'aucun effet indésirable nouveau ou inhabituel n'apparaît avec l'administration de gabapentine.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables s'étant produits chez au moins 1 % des 2074 sujets de l'ensemble des essais cliniques, dont quelques-uns seulement comportaient un groupe placebo, sont énumérés ci-dessous. Durant ces essais, tous les effets indésirables ont été consignés par les investigateurs selon la terminologie de leur choix. Pour une estimation significative de la proportion de sujets ayant subi ces effets indésirables, les effets de type semblable ont été regroupés en un nombre plus restreint de catégories normalisées, en faisant appel à la terminologie du dictionnaire COSTART modifié. Ces catégories sont énumérées ci-dessous. Les fréquences indiquées représentent la proportion des 2074 sujets traités par gabapentine ayant subi l'effet du type mentionné au moins 1 fois durant le traitement par la gabapentine. Tous les effets signalés sont inclus, à l'exception de ceux qui figurent déjà au [tableau 3](#), de ceux qui sont trop généraux pour être informatifs et de ceux qu'on ne peut pas raisonnablement associer au médicament.

Les manifestations indésirables sont classées par appareil ou système et énumérées par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les manifestations fréquentes sont survenues chez au moins 1 patient sur 100, les manifestations peu fréquentes, chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1000, et les manifestations rares, chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme entier – *Fréquentes* : asthénie, malaise, œdème facial; *peu fréquentes* : allergie, œdème généralisé, perte de poids, frissons; *rare* : sensations étranges, lassitude, intolérance à l'alcool et sensation de gueule de bois.

Système cardiovasculaire – *Fréquentes* : hypertension; *peu fréquentes* : hypotension, angine de poitrine, troubles vasculaires périphériques, palpitations, tachycardie, migraine, souffle; *rare* : 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 et péricardite.

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

Appareil digestif – *Fréquentes* : anorexie, flatulence, gingivite; *peu fréquentes* : glossite, hémorragie gingivale, soif, stomatite, ptyalisme, gastroentérite, hémorroïdes, selles sanguinolentes, incontinence fécale, hépatomégalie; *rare* : dysphagie, éructations, pancréatite, ulcère gastroduodéal, colite, aphtes buccaux, coloration dentaire, perlèche, hypertrophie des glandes salivaires, hémorragie labiale, œsophagite, hernie hiatale, hématomérose, proctite, syndrome du côlon irritable, hémorragie rectale et spasmes œsophagiens.

Système endocrinien : *Rare* : hyperthyroïdie, goitre, hypoestrogénie, insuffisance ovarienne, épидидymite, enflure des testicules et apparence cushingoïde.

Systèmes hématologique et lymphatique : *Fréquentes* : purpura, le plus souvent décrit comme des ecchymoses dues à un trauma; *peu fréquentes* : anémie, thrombocytopenie, lymphadénopathie; *rare* : augmentation du nombre de leucocytes, lymphocytose, lymphome non hodgkinien et prolongation du temps de saignement.

Appareil locomoteur : *Fréquentes* : arthralgie; *peu fréquentes* : tendinite, arthrite, raideur articulaire, enflure articulaire, signe de Romberg; *rare* : syndrome de Tietze (douleurs des articulations costales et sternales), ostéoporose, bursite et contracture.

Système nerveux : *Fréquentes* : vertiges, hyperkinésie, paresthésie, diminution ou abolition des réflexes, augmentation des réflexes, 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 de la sensibilité posturale, hématome sous-dural, apathie, hallucinations, baisse ou perte de la libido, agitation, paranoïa, dépersonnalisation,

euphorie, sensation d'ivresse, impression d'avoir pris un stupéfiant, tentative de suicide, psychose; *rare*s : choréoathétose, dyskinésie orofaciale, encéphalopathie, paralysie nerveuse, troubles de la personnalité, augmentation de la libido, comportement amorti, 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 par aspiration, hyperventilation, hoquet, laryngite, obstruction nasale, ronflement, bronchospasme, hypoventilation et œdème pulmonaire.

Organes sensoriels : *Fréquentes* : troubles de la vue; *peu fréquentes* : cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleur oculaire, déficit du champ visuel, photophobie, ptosis unilatéral ou bilatéral, hémorragie oculaire, orgelet, perte de l'ouïe, otalgie, acouphène, otite interne, otite, agueusie, dysgueusie, nystagmus, sensation de pression dans l'oreille; *rare*s : démangeaison oculaire, troubles de l'accommodation, perforation du tympan, sensibilité au bruit, troubles de la focalisation, larmolement, rétinopathie, glaucome, iritis, troubles de la cornée, dysfonctionnement lacrymal, dégénérescence oculaire, cécité, dégénérescence rétinienne, myosis, chorioretinite, strabisme, dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, labyrinthe, otite externe et troubles olfactifs.

Appareil génito-urinaire : *Peu fréquentes* : hématurie, dysurie, pollakiurie, cystite, rétention urinaire, incontinence urinaire, hémorragie vaginale, aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, cancer du sein, frigidité, 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, douleur aux seins et douleur aux testicules.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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 : agitation, réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, hausse du taux sanguin de créatine kinase, anomalie de la glycémie, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, érythème polymorphe, 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 anorgasme), syndrome de Stevens-Johnson.

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

douleurs et la transpiration.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'usage concomitant d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès.

- Il faut limiter les doses et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Il faut surveiller les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Administration avec des opioïdes](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On a procédé à des études *in vitro* dans le but d'évaluer le potentiel d'inhibition de la gabapentine sur les principales isoenzymes du cytochrome P₄₅₀ (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4) – qui sont des médiateurs de la biotransformation des médicaments et des corps étrangers. Ces études ont été réalisées au moyen de substrats agissant à titre de marqueurs sélectifs des isoformes et de préparations de microsomes hépatiques humains. Ce n'est qu'à la plus forte concentration étudiée (171 mcg/mL; 1 mM) qu'un léger degré d'inhibition (de 14 à 30 %) a été observé avec l'isoforme CYP2A6. Aucune inhibition n'a été relevée avec les autres isoformes étudiées à des concentrations de gabapentine allant jusqu'à 171 mcg/mL (environ 15 fois la C_{max} à la dose de 3600 mg/jour). La gabapentine n'est pas un inducteur des isoenzymes du cytochrome P₄₅₀.

Aux concentrations plasmatiques associées à des doses pouvant atteindre 3600 mg/jour (C_{max} de 11,6 mcg/mL), soit la dose quotidienne maximale recommandée, il est peu probable que survienne une interaction métabolique entre la gabapentine et un médicament dont la clairance est tributaire des principales isoenzymes du cytochrome P₄₅₀.

La gabapentine ne subit pas de biotransformation appréciable dans l'organisme humain et ne nuit pas à la biotransformation d'autres antiépileptiques d'usage courant (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Par ailleurs, la gabapentine se fixe faiblement aux protéines plasmatiques (dans une mesure d'environ 3 %) et est éliminée uniquement par voie rénale, sous forme inchangée (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, on note peu de cas d'interactions médicamenteuses ayant provoqué une altération appréciable des paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine ou d'autres médicaments administrés en concomitance.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le contenu du [tableau 4](#) se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des

rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiacides à base d'aluminium et de magnésium	EC	L'administration concomitante de gabapentine et d'un antiacide à base d'aluminium et de magnésium fait baisser la biodisponibilité de la gabapentine dans une proportion allant jusqu'à 20 %.	Bien qu'on ne sache pas si une telle diminution peut avoir quelque conséquence sur le plan clinique, il n'est pas recommandé d'administrer ce genre d'antiacide en même temps que la gabapentine.
Antiépileptiques (p. ex. phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital)	EC	Il n'y a pas d'interaction entre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS et la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine ou le phénobarbital.	On peut employer APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS en association avec les antiépileptiques d'usage courant sans risquer de modifier les concentrations plasmatiques de la gabapentine ou de ces autres antiépileptiques.
Cimétidine	EC	Lorsque la gabapentine est administrée en même temps que la cimétidine, on observe une légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine.	La diminution de l'excrétion rénale ne semble pas porter à conséquence sur le plan clinique. L'effet de la gabapentine sur la cimétidine n'a pas été évalué.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC (p. ex. opioïdes, benzodiazépines et alcool)	É	La gabapentine semble intensifier les effets indésirables des opioïdes, des benzodiazépines et de l'alcool sur les fonctions cognitives et la motricité globale.	Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès chez des patients traités par la gabapentine seule ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris des patients souffrant de toxicomanie. 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'opioïde en conséquence.
Hydrocodone	EC	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_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) de l'hydrocodone, par comparaison à l'administration d'hydrocodone seule; les valeurs de la C_{max}	On ne connaît pas le mécanisme à l'origine de cette interaction. On ne connaît pas l'importance de l'interaction avec des doses plus élevées de gabapentine.

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>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.</p> <p>L'hydrocodone (10 mg) a fait augmenter de 14 % l'ASC de la gabapentine.</p>	
Morphine	EC	<p>L'administration d'une capsule de morphine à libération contrôlée dosée à 60 mg à des volontaires sains (N = 12), 2 heures avant la prise d'une capsule de gabapentine dosée à 600 mg, a fait augmenter de 44 % la valeur moyenne de l'ASC de la gabapentine, comparativement à la gabapentine administrée sans morphine. Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques de la morphine n'ont pas été influencées par la prise de gabapentine 2 heures après</p>	<p>Comme il s'agissait d'une étude où seules des doses uniques ont été administrées, on ignore l'ampleur que cette interaction pourrait avoir à l'état d'équilibre et avec des doses plus élevées de gabapentine.</p>

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'administration de morphine.	
Naproxène	EC	Chez des adultes sains (N = 18), l'administration concomitante de doses uniques de naproxène sodique en capsules (250 mg) et de gabapentine (125 mg) a fait augmenter de 12 à 15 % la quantité de gabapentine absorbée. Lors de cette étude, la gabapentine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques du naproxène.	Les doses des 2 médicaments administrés étaient inférieures aux doses thérapeutiques. Par conséquent, l'importance de cette interaction à l'état d'équilibre pour l'ensemble des doses recommandées est inconnue.
Contraceptifs oraux Acétate de noréthindrone/éthinyloestradiol	EC	L'administration concomitante de gabapentine et du contraceptif oral à base d'acétate de noréthindrone et d'éthinylestradiol n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la noréthindrone ou de l'éthinylestradiol à l'état d'équilibre.	
Probénécide	EC	Le probénécide ne modifie pas l'excrétion rénale de la gabapentine.	

Légende : É = étude de cas; EC = étude clinique

9.5 Interactions médicament-aliment

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS est prise par voie orale, avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Pour la recherche de protéines dans l'urine, il est recommandé d'avoir recours à l'épreuve de précipitation par l'acide sulfosalicylique, car des réactions faussement positives ont été signalées avec l'utilisation des bâtonnets réactifs N-Multistix SG^{MD} d'Ames, dans des cas où l'on avait ajouté de la gabapentine ou un placebo à d'autres anticonvulsivants.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. Le mode d'action anticonvulsivant de la gabapentine semble nettement différent de celui des autres antiépileptiques. 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_A ou GABA_B. À des concentrations pouvant atteindre 1000 mcM, la gabapentine ne s'est pas fixée aux récepteurs GABA, n'a pas été transformée en GABA ou en un agoniste du GABA et n'a pas inhibé la capture du GABA ni son inactivation par la GABA-transaminase. Elle ne semble donc pas agir selon un mécanisme du GABA connu, contrairement aux benzodiazépines, aux barbituriques, au valproate de sodium et aux autres agents semblables.

À des concentrations de 0,01 à 100 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'interaction avec les canaux sodiques des neurones ou les canaux calciques du type L, contrairement à la phénytoïne, à la carbamazépine et au valproate de sodium qui, en interagissant avec ces canaux, exercent une action stabilisatrice sur les membranes excitables. Enfin, toujours à des concentrations de 0,01 à 100 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'interaction avec les récepteurs du glutamate, de la glycine ou du N-méthyl-D-aspartate (NMDA), contrairement à d'autres médicaments ayant fait preuve, dans des modèles animaux, d'une activité anticonvulsivante par interaction avec ces récepteurs. Ces observations d'ordre neurophysiologique indiquent que la gabapentine a un mode d'action différent de celui des antiépileptiques habituels.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité alpha₂-delta des canaux calciques sensibles au voltage. Des études d'autoradiographie ont confirmé que la gabapentine se fixe à des concentrations élevées aux couches externes du cortex cérébral et à d'autres régions du cerveau recevant des afférences excitatrices prépondérantes, comme l'hippocampe et le cervelet, que l'on sait associées à l'activité épileptique. Un vaste échantillonnage a montré que la gabapentine ne se lie pas à d'autres récepteurs des neurotransmetteurs cérébraux.

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.

10.3 Pharmacocinétique

Tous les effets médicamenteux de la gabapentine relèvent de la molécule mère; chez les humains, la gabapentine ne subit pas de biotransformation significative.

Par suite de l'administration de doses de 300 à 400 mg toutes les 8 heures, la concentration plasmatique de gabapentine est proportionnelle à la dose et varie entre 1 mcg/mL et 10 mcg/mL. Cependant, à des doses supérieures à celles qui sont recommandées en clinique (> 600 mg toutes les 8 heures), elle est moins élevée que si elle était proportionnelle à la dose. Il n'existe pas de corrélation entre l'efficacité du médicament et sa concentration plasmatique.

L'administration répétée ne change pas la pharmacocinétique du médicament; on peut donc prévoir sa concentration plasmatique à l'état d'équilibre à partir des données obtenues avec l'administration d'une dose unique. La pharmacocinétique de la gabapentine à l'état d'équilibre est semblable chez les sujets en bonne santé et chez les sujets épileptiques sous traitement antiépileptique.

Absorption : Après l'administration de gabapentine par voie orale, le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue des capsules de gabapentine dosées à 300 mg est d'environ 59 %. Après l'administration de doses multiples de 300 et de 400 mg, la biodisponibilité de la gabapentine ne change pas.

Les aliments n'ont pas d'effet sur la vitesse ou sur le degré d'absorption de la gabapentine.

Distribution : La gabapentine se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure de moins de 3 %. Son volume de distribution apparent par suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 150 mg est de 58 ± 6 L (moyenne \pm écart-type). Chez les sujets épileptiques, la concentration de gabapentine dans le liquide céphalorachidien équivaut à environ 20 % du creux plasmatique observé à l'état d'équilibre.

Métabolisme : Chez les humains, la gabapentine ne subit pas de biotransformation significative. La gabapentine n'est ni un inducteur ni un inhibiteur des enzymes hépatiques à fonction mixte qui catalysent les réactions d'oxydation du métabolisme des médicaments, et n'altère pas la biotransformation des antiépileptiques souvent administrés conjointement.

Élimination : La gabapentine est éliminée uniquement par voie rénale, sous forme inchangée, et peut être extraite du plasma par hémodialyse. La constante de vitesse d'élimination de la gabapentine ainsi que ses clairances plasmatique et rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. La demi-vie de la gabapentine est indépendante de la dose et est, en moyenne, de 5 à 7 heures chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Le [tableau 5](#) présente les paramètres pharmacocinétiques moyens des capsules de gabapentine à l'état d'équilibre.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de gabapentine à l'état d'équilibre, après administration toutes les 8 heures chez des adultes

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)	400 mg (N = 11)
C _{max} (mcg/mL)	4,02	5,50
T _{max} (h)	2,7	2,1
T _½ (h)	5,2	6,1
ASC _(0-∞) (mcg•h/mL)	24,8	33,3
QE % ¹	S.O.	63,6

¹. Quantité excrétée dans l'urine (% de la dose)

S.O. = sans objet

Bioéquivalence des formes posologiques

Les comprimés de gabapentine dosés à 600 et à 800 mg sont bioéquivalents à 2 capsules dosées à 300 mg et à 2 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, 1 comprimé de gabapentine à 600 mg à 2 capsules à 300 mg, sont présentés ci-dessous.

Tableau 6 – Données comparatives sur la biodisponibilité des comprimés dosés à 600 mg et de 2 capsules dosées à 300 mg de gabapentine

Paramètre	Comprimés à 600 mg		2 capsules à 300 mg		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Moyenne arithmétique (CV %)	Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique (CV %)	Moyenne géométrique	
Valeurs moyennes tirées de données mesurées					
ASC _T (mcg•h/mL)	51,3 (31,8)	48,9	46,8 (28,4)	45,2	108
ASC _i (mcg•h/mL)	52,5 (30,2)	50,4	47,7 (27,1)	46,1	109
C _{max} (mcg/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

Enfants : Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la gabapentine chez les personnes de moins de 18 ans.

Personnes âgées : La clairance orale apparente de la gabapentine diminue avec l'âge, passant d'environ 225 mL/min chez les sujets de moins de 30 ans à environ 125 mL/min chez ceux de plus de 70 ans. Sa clairance rénale (CLr) diminue aussi avec l'âge, mais cette situation peut en grande partie s'expliquer par une diminution simultanée de la fonction rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge, une réduction de la dose de gabapentine peut être nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières](#)).

Insuffisance hépatique : La gabapentine ne subissant pas de biotransformation significative dans l'organisme humain, aucune étude n'a été effectuée chez des sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale, la clairance de la gabapentine est considérablement diminuée et une adaptation de la posologie s'impose (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières](#)).

Hémodialyse : Lors d'une étude portant sur des sujets anuriques (N = 11), les jours sans dialyse, la demi-vie apparente de la gabapentine était d'environ 132 heures; durant la dialyse, la demi-vie apparente de la gabapentine a été réduite à 3,8 heures. Chez les sujets anuriques, l'hémodialyse a donc un effet significatif sur l'élimination de la gabapentine.

Chez les sujets soumis à l'hémodialyse, un réglage posologique est nécessaire (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Populations particulières](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Capsules : Conserver le médicament à température ambiante, entre 15°C et 30°C, dans un contenant hermétique opaque.

Comprimés : Conserver le médicament à température ambiante, entre 15°C et 30°C, à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

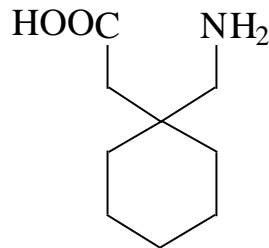
Substance pharmaceutique

Dénomination internationale : Gabapentine

Nom chimique : 1) acide cyclohexaneacétique, 1-(aminométhyl)-
2) acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique

Formule moléculaire et poids moléculaire : $C_9H_{17}NO_2$; 171,24 g/mol

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche ou blanchâtre, inodore, non hygroscopique et exempte de corps étranger. Très soluble dans l'eau, l'acide glacial, l'acide chlorhydrique à 0,1 N et l'hydroxyde de sodium à 0,1 N; soluble dans le chloroforme; légèrement soluble dans le diméthylacétamide et le méthanol; très peu soluble dans l'acétone, l'éthanol et le 2-propanol; pratiquement insoluble dans l'éther et insoluble dans le toluène. Sa solubilité dans l'eau à pH 7,4 dépasse 10 % et, à pH 3,7 et 10,7, dépasse largement 20 mg/mL. Par conséquent, la solubilité minimale dans la fourchette physiologique du pH avoisine les 100 mg/mL. Point de fusion : 162-167 °C. Point isoélectrique : 7,14 (coexistence de la forme amphotère et de la forme non ionisée). $pK_{a1} = 3,68$; $pK_{a2} = 10,70$; $K_D = -1,10$ (log P entre le n-octanol et un tampon aqueux à pH 7,4); pH = 6,8-7,4 (solution aqueuse à 2 %).

14 ÉTUDES CLINIQUES

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, la

gabapentine, ajoutée au traitement antiépileptique en cours, s'est avérée supérieure 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative orale randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, et à dose unique (1 x 400 mg) d'APO-GABAPENTIN (gabapentine) capsules de 400mg et NEURONTIN® (gabapentine) capsules de 400mg a été menée chez 26 sujets masculins adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 24 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Gabapentin (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	27250,2 27797,2 (19,6)	27750,7 28207,7 (17,6)	98,2	93,2 – 103,5
ASC _I (ng·h/mL)	27953,4 28482,9 (19,1)	28444,4 28923,4 (17,9)	98,3	93,1 – 103,7
C _{max} (ng/mL)	3012,7 3085,5 (21,5)	3152,1 3201,6 (17,6)	95,6	89,3 – 102,3
T _{max} ³ (h)	2,54 (37,1)	3,06 (30,6)		
T _{1/2} ³ (h)	5,57 (18,6)	5,60 (21,8)		

¹ APO-GABAPENTIN (gabapentine) capsules, 400 mg (APOTEX Inc.).

² NEURONTIN^{MD} (gabapentine) capsules, 400 mg (Parke-Davis, U.S.A.).

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement.

Comprimés de gabapentine

Étude à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative orale randomisée, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes, croisée, et à dose unique (1 x 600 mg), d'APO-GABAPENTIN comprimés de 600 mg (APOTEX Inc.) et NEURONTIN^{MD} comprimés de 600 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 9 hommes et 11 femmes adultes en bonne santé (âgés de 21 à 52 ans) et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 20 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Gabapentin (1 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	47,15 48,58 (25,2)	47,90 49,76 (27,3)	98,4	91,1 – 106,0
ASC _I (mcg·h/mL)	47,97 49,44 (25,3)	48,78 50,57 (26,7)	98,3	91,3 – 106,0
C _{max} (mcg/mL)	4,88 5,13 (38,3)	4,93 5,25 (38,0)	98,8	90,1 – 108,0
T _{max} ³ (h)	2,98 (39,9)	2,98 (32,3)		
T _{1/2} ³ (h)	8,68 (34,9)	8,19 (38,4)		

¹ APO-GABAPENTIN (gabapentin) tablets, 600 mg (APOTEX Inc.)

² NEURONTIN^{MD} (gabapentin) tablets, 600 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement.

Étude non à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative orale randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, et à dose unique (1 x 600 mg), d'APO-GABAPENTIN comprimés de 600 mg (APOTEX Inc.) et NEURONTIN^{MD} comprimés de 600 mg (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 7 hommes et 13 femmes adultes en bonne santé (âgés de 19 à 55 ans), dans des conditions non à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives de 20 sujets qui ont été incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Gabapentin (1 x 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	53,53 54,30 (17,6)	52,70 53,20 (14,1)	102,0	96,2 – 107,0
ASC _I (mcg·h/mL)	54,20 54,98 (17,6)	53,26 53,79 (14,1)	102,0	96,4 – 107,0
C _{max} (mcg/mL)	5,36 5,41 (14,7)	5,49 5,56 (16,8)	97,7	93,5 – 102,0
T _{max} ³ (h)	3,63 (33,8)	3,30 (38,2)		
T _{1/2} ³ (h)	8,54 (20,7)	7,98 (27,3)		

¹ APO-GABAPENTIN (gabapentin) tablets, 600 mg (APOTEX Inc.)

² NEURONTIN® (gabapentin) tablets, 600 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 (DL₅₀) n'ont pu être déterminées, se révélant supérieures à 8000, 2000 et 4000 mg/kg après l'administration du produit par les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Chez des rats et des ratons âgés de 3 semaines, la DL₅₀ 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.

Génotoxicité : 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 la moelle osseuse de hamsters.

Cancérogénicité : La gabapentine a été mélangée à la nourriture de souris, à raison de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour, et de rats à raison de 250, 1000 et 2000 mg/kg/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. Une fois le diagnostic établi, des métastases se forment dans 67 % des cas, et la survie n'est que de 2 à 6 mois. 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.

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

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

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

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

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

Dans une étude qui a fait l'objet d'une publication, la gabapentine (400 mg/kg/jour) a été administrée par injection intrapéritonéale à des 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 alpha₂-delta des canaux calciques

sensibles au voltage, un récepteur qui joue un rôle dans la synaptogenèse. La portée clinique de ces observations est inconnue.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

- 1) NEURONTIN^{MD} (capsules de gabapentine à 100 mg, 300 mg et 400 mg et comprimés de gabapentine à 600 mg et 800 mg), numéro de contrôle de la présentation 274395, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (05 mai 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-GABAPENTIN

Capsules de gabapentine

Pr APO-GABAPENTIN TABLETS

Comprimés de gabapentine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **APO-GABAPENTIN** et **APO-GABAPENTIN TABLETS** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **APO-GABAPENTIN** et **APO-GABAPENTIN TABLETS** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

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

Pour quoi utilise-t-on APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS?

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS sont utilisés en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie chez les adultes.

Comment APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS agissent-ils?

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS appartiennent à la famille de médicaments appelée antiépileptiques. Leur action sur le cerveau aide à réduire la fréquence des crises convulsives qui peuvent survenir en présence d'épilepsie.

Quels sont les ingrédients d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS?

Ingrédients médicinaux : Gabapentine

Ingrédients non médicinaux :

Les capsules d'APO-GABAPENTIN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et talc. L'enveloppe en gélatine dure contient : dioxyde de titane, encre comestible bleue, gélatine, oxyde de fer jaune (capsules de 300 mg et

400 mg) et oxyde de fer rouge (capsules à 400 mg). L'encre bleue comestible contient : dioxyde de titane, gomme laque, et laque d'aluminium FD&C bleue n° 2

Les comprimés d'APO-GABAPENTIN TABLETS contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : Copovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS se présentent sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules dosées : à 100, à 300 et à 400 mg

Comprimés dosés : à 600 et à 800 mg

N'utilisez pas APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la gabapentine ou à tout autre ingrédient d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Si vous êtes atteint d'épilepsie mixte ou si vous avez des absences (altérations soudaines de la conscience où vous regardez dans le vide pendant quelques secondes);
- Si vous avez un problème respiratoire ou une maladie des poumons;
- Si vous avez une maladie des reins;
- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir;
- Si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Votre professionnel de la santé et vous déciderez ensemble si vous devez prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS ou si vous devez allaiter, car vous ne devez pas faire les deux;
- Si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- Si vous avez des antécédents de trouble psychiatrique;
- Si vous consommez régulièrement de l'alcool;
- Si vous avez 65 ans ou plus;
- Si votre travail exige la conduite d'un véhicule ou l'exécution de tâches dangereuses.

Autres mises en garde :

Arrêt du traitement : N'arrêtez PAS brusquement de prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé, car la fréquence de vos crises pourrait augmenter, ou vous pourriez éprouver les symptômes suivants : anxiété,

insomnie, nausées, douleurs et/ou transpiration. Le traitement doit être cessé graduellement, après discussion avec votre professionnel de la santé.

Dépendance et tolérance : Même lorsqu'ils sont pris exactement comme ils ont été prescrits, APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS peuvent entraîner un abus, un emploi détourné, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. Vous serez suivi par votre professionnel de la santé pendant votre traitement par APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS. Si vous ressentez une forte envie de prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, ou si vous ne les utilisez pas comme on vous a indiqué de le faire, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Grossesse : APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS pourraient avoir des effets nocifs sur le bébé à naître. Si vous êtes enceinte, ne prenez APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS que si votre professionnel de la santé et vous avez discuté des risques et décidé que ces médicaments vous convenaient.

Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, parlez à votre professionnel de la santé de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Ce registre collecte des renseignements sur la sûreté d'emploi des antiépileptiques pendant la grossesse. Pour vous y inscrire, composez le 1-888-233-2334. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Réactions cutanées sévères : On a signalé de très rares cas de réactions cutanées graves ou mettant la vie en danger, dont le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe et la toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux. Ces réactions peuvent s'accompagner des symptômes suivants :

- fièvre
- éruption cutanée sévère
- enflure des ganglions
- symptômes ressemblant à ceux de la grippe
- ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- essoufflement
- toux sèche
- douleur ou inconfort dans la poitrine
- soif
- besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite

Idées et comportements suicidaires : On a signalé que la prise d'antiépileptiques comme APO-

GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS peut susciter des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si, à quelque moment que ce soit, vous songez à vous faire du mal ou à vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Il serait bon d'informer un parent ou un ami proche de ce que vous ressentez, et de lui demander de vous avertir s'il remarque des changements dans votre comportement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Vous devez vous abstenir de conduire si votre épilepsie n'est pas maîtrisée. APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS peuvent provoquer des étourdissements ou de la somnolence. Évitez de conduire, d'utiliser des machines et de pratiquer des activités dangereuses tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez à APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- NE prenez PAS APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS avec des médicaments opioïdes, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites), car cela peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS :

- Antiacides à base d'aluminium et de magnésium.

Comment APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS s'administrent-ils :

- Prenez APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- NE modifiez PAS votre dose, sauf sur avis de votre professionnel de la santé.
- NE cessez PAS brusquement de prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, car vos crises pourraient devenir plus fréquentes.
- Vous pouvez prendre APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose d'APO-GABAPENTIN et d'APO-GABAPENTIN TABLETS qui vous convient le mieux. Il pourrait augmenter ou réduire la dose en fonction de votre réponse au médicament.

Surdose :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes

Dose omise :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Cependant, si vous devez prendre la dose suivante au cours des 4 prochaines heures, sautez la dose oubliée et poursuivez votre schéma posologique habituel. Évitez de laisser passer plus de 12 heures entre les prises, car vos crises pourraient augmenter. Si cela arrive, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS?

Lorsque vous prenez APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

- Agitation
- Somnolence
- Étourdissements
- Manque de coordination musculaire
- Fatigue
- Nystagmus (mouvements saccadés des yeux)
- Tremblements
- Nausées
- Vomissements

Appelez votre professionnel de la santé immédiatement si vos crises s'aggravent.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Angine (douleur à la poitrine) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents, douleur ou pression à la poitrine		✓	
Modifications du comportement et de l'humeur : agitation (y compris comportement agressif ou hostilité), jeu compulsif, achats compulsifs, modifications du désir sexuel ou de l'activité sexuelle, alimentation compulsive		✓	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui n'existent pas			✓
Palpitations cardiaques : impression d'avoir le cœur qui débat		✓	
Incontinence : pertes involontaires d'urine		✓	
Jaunisse : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps		✓	
Dépression respiratoire (aussi appelée hypoventilation) : respiration lente, légère ou faible, bleuissement des lèvres, des doigts ou des orteils, confusion, maux de tête			✓
Rhabdomyolyse (dégradation des tissus musculaires) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé)		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Crises convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓	
Idées ou comportements suicidaires		✓	
Acouphène (problèmes d'audition) : tintement (sonnerie), bourdonnement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Fluctuations de la glycémie (chez les patients diabétiques) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, maux de tête, confusion, manque d'énergie		✓	
Confusion		✓	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, peau sèche, maux de tête, vision brouillée, fatigue		✓	
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : augmentation de la soif, besoin fréquent d'uriner, faim, nausées et étourdissements, battements de cœur rapides, fourmillements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie		✓	
Hyponatrémie (faible taux de sodium dans le sang) : léthargie, confusion, contractions musculaires ou aggravation des convulsions		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions cutanées sévères : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite		✓	
Insomnie		✓	
Syncope (évanouissement) : perte de conscience temporaire due à une chute soudaine de la pression sanguine		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Capsules : Conserver le médicament à température ambiante, entre 15°C et 30°C, dans un contenant hermétique opaque.

Comprimés : Conserver le médicament à température ambiante, entre 15°C et 30°C, à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur APO-GABAPENTIN et APO-GABAPENTIN TABLETS :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 23 août 2023