

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

^{Pr}**TEVA-GABAPENTIN**

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

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

Norme Teva

Antiépileptique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 20 avril 2010

Date de révision :
Le 28 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274412

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance	12/2023
7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse, Syndrome de sevrage du nouveau-né	12/2023
7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse, Femmes aptes à concevoir et contraception	12/2023
7.1 Cas particuliers, 7.1.1 Grossesse, Pouvoir tératogène	12/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL 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 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Cas particuliers.....	13
7.1.1 Grossesse.....	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	15

7.1.4	Personnes âgées.....	15
8	EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1	Aperçu des effets indésirables	15
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	16
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	18
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	20
	Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : chute.....	20
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
9.1	Interactions médicamenteuses graves	21
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	22
9.4	Interactions médicament-médicament	22
9.5	Interactions médicament-aliments	26
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	26
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mode d'action.....	26
10.3	Pharmacocinétique	27
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRE DE MANIPULATION	30
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
14	ESSAIS CLINIQUES.....	31
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	31
15	MICROBIOLOGIE.....	35
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	35
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	38
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

TEVA-GABAPENTIN (gabapentine) est indiqué comme traitement adjuvant chez les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé de façon satisfaisante par un traitement 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 de TEVA-GABAPENTIN 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

TEVA-GABAPENTIN est contre-indiqué 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'emploi concomitant de **TEVA-GABAPENTIN** 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 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 TEVA-GABAPENTIN est éliminé uniquement par voie urinaire, un réglage de la posologie est recommandé en présence d'insuffisance rénale (y compris chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée) et chez les patients sous hémodialyse ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Cas particuliers, Personnes âgées et insuffisance rénale](#)).

4.2 Dose 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 médicament, la dose peut être portée à un maximum de 1800 mg/jour, administrée à raison de 3 prises par jour en capsules de 300 ou de 400 mg ou en comprimés de 600 ou de 800 mg. Au cours des essais cliniques, les doses efficaces variaient de 900 à 1800 mg/jour, administrées au moyen de capsules de 300 ou de 400 mg ou de comprimés de 600 ou de 800 mg pris 3 fois par jour. Lors des essais cliniques ouverts de longue durée, 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 relativement courte, et cette dose a été bien tolérée.

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

Traitement d'entretien : On doit diviser la dose d'entretien quotidienne en 3 prises avec, entre chaque prise, un intervalle maximal de 12 heures pour éviter les crises convulsives perthérapeutiques. Il n'est pas nécessaire de surveiller la concentration plasmatique de gabapentine afin d'optimiser le traitement par TEVA-GABAPENTIN. De plus, comme TEVA-GABAPENTIN 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 de TEVA-GABAPENTIN est réduite, si le traitement est interrompu ou remplacé par un autre anticonvulsivant ou encore si un autre antiépileptique est ajouté à TEVA-GABAPENTIN, 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 TEVA-GABAPENTIN](#)).

Cas particuliers

Personnes âgées et insuffisance rénale : Comme TEVA-GABAPENTIN est éliminé 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 Considération posologiques; 10.3 Pharmacocinétique, Cas et états pathologiques particuliers](#)).

Tableau 1. Posologie de TEVA-GABAPENTIN 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 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, la dose doit être établie selon 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 : TEVA-GABAPENTIN n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans ([voir 1.1 Enfants](#) et [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 atteints d'insuffisance hépatique.

4.4 Administration

TEVA-GABAPENTIN est administré par voie orale, avec ou sans aliments.

4.5 Dose oubliée

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

La dose orale létale n'a pas 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 : ataxie, difficultés respiratoires, ptose, hypoactivité ou 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.

Comme l'absorption de la gabapentine diminue lorsqu'elle est administrée à des doses élevées, ses effets toxiques pourraient être limités en cas de surdosage.

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre 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 de 100 mg, 300 mg et 400 mg	Amidon prégélifié, lactose monohydraté, silice colloïdale et talc. L'enveloppe de la capsule peut contenir les ingrédients suivants : dioxyde de titane, encre bleue, gélatine, oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg) et oxyde de fer rouge (400 mg).
Orale	Comprimés de 600 mg et 800 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, huile végétale hydrogénée, povidone et talc. L'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol et talc.

Description

Les capsules TEVA-GABAPENTIN sont offertes dans les présentations suivantes :

Capsules de 100 mg : Capsules de gélatine dure de couleur blanc opaque, format n° 3, portant les inscriptions « N » et « 100 » de part et d'autre de la capsule, imprimées à l'encre bleue.

Capsules de 300 mg : Capsules de gélatine dure de couleur jaune opaque, format n° 1, portant les inscriptions « N » et « 300 » de part et d'autre de la capsule, imprimées à l'encre bleue.

Capsules de 400 mg : Capsules de gélatine dure de couleur orange opaque, format n° 0, portant les inscriptions « N » et « 400 » de part et d'autre de la capsule, imprimées à l'encre bleue.

Toutes les teneurs sont offertes en flacons de PEHD contenant 100 ou 500 capsules.

Les comprimés TEVA-GABAPENTIN sont offerts dans les présentations suivantes :

Comprimés de 600 mg : Comprimés pelliculés elliptiques blanc cassé portant les inscriptions « N » d'un côté et « 600 » de l'autre.

Comprimés de 800 mg : Comprimés pelliculés elliptiques blanc cassé portant les inscriptions « N » d'un côté et « 800 » de l'autre.

Toutes les teneurs sont offertes en flacons de PEHD contenant 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#).

Généralités

TEVA-GABAPENTIN n'est pas jugé efficace contre les crises à type d'absence. Il doit donc être employé avec prudence chez les patients dont l'épilepsie est mixte et qui ont des absences.

Arrêt du traitement par TEVA-GABAPENTIN

Comme pour les autres anticonvulsivants, il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de TEVA-GABAPENTIN à cause du risque de recrudescence des crises. Dans les rapports de pharmacovigilance, on a signalé des manifestations indésirables après l'arrêt soudain du traitement par la gabapentine, dont l'anxiété, l'insomnie, les nausées, la douleur et

la transpiration ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Lorsque le clinicien juge bon de réduire la dose du médicament, d'en cesser l'administration ou de le remplacer par un autre médicament, il doit le faire graduellement sur une période d'au moins 1 semaine (ou plus longue s'il l'estime nécessaire).

Carcinogénèse et mutagenèse

Au cours des études de carcinogénèse, 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 ignore s'il existe un lien entre ces tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles et les risques chez les humains, d'autant 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/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'emploi abusif ou d'usage détourné de TEVA-GABAPENTIN, 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 : Certains patients ont présenté des symptômes de sevrage à la suite d'un traitement de courte ou de longue durée par la gabapentine. Lorsqu'ils surviennent, ces symptômes apparaissent peu après l'arrêt du traitement, généralement dans les 48 heures. 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; la survenue de symptômes de sevrage à la suite de l'arrêt du traitement par la gabapentine 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 sur une période d'au moins une semaine ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS Généralités, Arrêt du traitement par TEVA-GABAPENTIN](#)).

Conduite d'un véhicule 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 TEVA-GABAPENTIN ne devraient pas conduire jusqu'à ce qu'ils acquièrent suffisamment d'expérience avec TEVA-GABAPENTIN pour juger si leurs facultés sont affaiblies par la prise de ce médicament. Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. On doit avertir les patients de s'abstenir d'activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient certains que TEVA-GABAPENTIN ne provoque pas chez eux d'effets indésirables.

Système 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.

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 [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)*).

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 TEVA-GABAPENTIN 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 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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les données des essais cliniques n'indiquent pas la nécessité de surveiller systématiquement les paramètres de biologie clinique pour s'assurer de l'innocuité du traitement par la gabapentine. On peut donc employer TEVA-GABAPENTIN en association avec les antiépileptiques d'usage courant sans risquer de modifier les concentrations plasmatiques de la gabapentine ou de ces autres 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. En revanche, chez les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportement suicidaires observé lors de la méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques vs 0,24 % chez les patients sous placebo) relève largement des résultats obtenus chez les sujets qui recevaient une monothérapie (antiépileptique ou placebo) visant une affection autre que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude n'a pas permis d'estimer le risque d'idées et de comportement suicidaires chez les patients qui prenaient les médicaments en question contre l'épilepsie proprement dite puisque, d'une part, cette population était en minorité et que, d'autre part, aucune comparaison directe ne pouvait être effectuée entre antiépileptique et placebo dans cette population, car les groupes recevaient tous deux un traitement antiépileptique adjuvant.

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 signalés après la commercialisation du produit](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Femmes aptes à concevoir et contraception

L'emploi de la gabapentine au cours du premier trimestre de la grossesse peut entraîner des malformations majeures chez l'enfant à naître. La gabapentine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus. Les femmes aptes à concevoir doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

Pouvoir tératogène

La gabapentine traverse la barrière placentaire chez l'humain.

D'après les données issues d'une étude d'observation réalisée auprès de populations des pays nordiques, qui portait sur plus de 1700 cas d'exposition à la gabapentine dans le premier trimestre de la grossesse, le risque de malformation congénitale majeure ne serait pas considérablement accru chez le nouveau-né exposé à la gabapentine comparativement à celui chez le nouveau-né qui n'y a pas été exposé.

Selon une méta-analyse standard comparant des cas d'exposition à la gabapentine pendant le premier trimestre de la grossesse à des cas non exposés à un antiépileptique, le rapport ajusté des prévalences (et l'intervalle de confiance à 95 %) de malformation congénitale majeure s'est chiffré à 0,99 (0,80-1,23).

Issues défavorables de la grossesse et problèmes de développement neurologique postnataux

Dans l'étude chez les populations nordiques, il y avait peu de données révélant un plus grand risque de faible poids à la naissance ou de naissance prématurée. Le rapport ajusté des prévalences de faible poids à la naissance et de naissance prématurée s'est établi à 1,21 (1,02-1,44) et à 1,16 (1,00-1,35), respectivement.

L'étude n'a pas fait état d'un risque accru de troubles neurodéveloppementaux tels que le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles du spectre de l'autisme (TSA) et la déficience intellectuelle chez les enfants exposés à la gabapentine in utero.

La gabapentine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

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.

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 relative à la reproduction et au 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).

Registre de grossesses

Les professionnels de la santé sont invités à encourager les patientes traitées par TEVA-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/>.

7.1.2 Allaitement

La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas d'études comparatives sur les effets de la gabapentine sur le nourrisson allaité. Étant donné les effets indésirables graves possibles chez le nourrisson allaité, il convient de décider s'il y a lieu de mettre fin à l'allaitement maternel ou de cesser le traitement par TEVA-GABAPENTIN, 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 TEVA-GABAPENTIN 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 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 de plus de 65 ans qui ont été traités par la gabapentine ne sont pas différents de ceux qu'on a observés chez des patients plus jeunes. Le petit nombre de personnes évaluées et la durée restreinte d'exposition des sujets au médicament ne permettent pas de tirer des conclusions en ce qui a trait à l'effet 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 Dose recommandée et ajustement posologique](#); [10.3 Pharmacocinétique, Cas et états pathologiques particuliers](#)).

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, environ 6,4 % des 543 sujets qui recevaient la gabapentine ont abandonné le traitement pour cause d'effets indésirables, comparativement à environ 4,5 % des 378 sujets 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 % chacun).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde 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
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 leucocytes	1,1	0,5

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 d'un essai comparatif traités par 1800 mg/jour de gabapentine, la fréquence de certains effets indésirables – nystagmus (20,4 %), tremblements (14,8 %), rhinite (13 %), œdème périphérique (7,4 %), troubles de la coordination, dépression et myalgie (5,6 % chacun) – 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 ouverts, 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 essais 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 la 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.

De plus, les manifestations sont réparties par système organique et leur fréquence s'établit comme suit : manifestations indésirables fréquentes observées une ou plusieurs fois chez au moins 1 patient sur 100; manifestations peu fréquentes observées chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins 1 patient sur 1000; manifestations rares observées chez moins de 1 patient sur 1000.

Organisme entier – *fréquentes* : asthénie, malaise, œdème facial; *peu fréquentes* : allergie, œdème généralisé, perte de poids, frissons; *rares* : 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; *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 et péricardite.

Peau et annexes cutanées – *peu fréquentes* : alopecie, eczéma, sécheresse de la peau, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès; *rares* : 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; *rares* : dysphagie, éructations, pancréatite, ulcère gastroduodéal, colite, aphtes buccaux, coloration dentaire, perlèche, hypertrophie des glandes salivaires, hémorragie labiale, œsophagite, hernie hiatale, hématoméso, proctite, syndrome du côlon irritable, hémorragie rectale et spasmes œsophagiens.

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

Système hématopoïétique et lymphatique – *fréquentes* : purpura, le plus souvent décrit comme des ecchymoses dues à un trauma; *peu fréquentes* : anémie, thrombocytopenie, lymphadénopathie; *rares* : 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; *rares* : syndrome de Tietze, 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; *rares* : 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; *rares* : mucosite, pneumonie par aspiration, hyperventilation, hoquet, laryngite, obstruction nasale, ronflement, bronchospasme, hypoventilation et œdème pulmonaire.

Organes sensoriels – *fréquentes* : vision anormale; *peu fréquentes* : cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleur oculaire, déficit du champ visuel, photophobie, ptosis unilatéral ou bilatéral, hémorragie oculaire, orgelet, perte auditive, otalgie, acouphène, otite interne, otite, agueusie, dysgueusie, nystagmus, sensation de pression dans l'oreille; *rares* : démangeaison oculaire, troubles de l'accommodation, perforation du tympan, sensibilité au bruit, 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 troubles olfactifs.

Appareil génito-urinaire – *peu fréquentes* : hématurie, dysurie, pollakiurie, 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, douleur aux seins et douleur aux testicules.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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 :

Affections cardiaques : douleur thoracique.

Affections gastro-intestinales : pancréatite.

Affections hépatobiliaires : hépatite, dysfonctionnement hépatique, hépatite cholestatique, hépatite fulminante, ictère.

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique, hypersensibilité.

Lésion, intoxication et complications liées à une intervention : chute.

Évaluations : hausse du taux sanguin de créatine kinase, anomalie de la glycémie.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hypoglycémie, hyponatrémie.

Appareil locomoteur et tissu conjonctif : rhabdomyolyse.

Troubles du système nerveux : perte de connaissance.

Troubles psychiatriques : agitation, réaction au sevrage*, idées suicidaires, dépendance au médicament.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie, hypertrophie mammaire, dysfonction sexuelle (incluant modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire.

Réactions cutanées et sous-cutanées : œdème angioneurotique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson/érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, toxidermie avec éosinophilie et symptômes.

* Certains patients ont présenté des symptômes de sevrage à la suite d'un traitement de courte ou de longue durée par la gabapentine. Les symptômes le plus fréquemment signalés sont : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, transpiration, tremblements, céphalées, dépression, sensations anormales, étourdissements et malaise (*voir* [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance, Sevrage](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'usage concomitant de TEVA-GABAPENTIN 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

Les médicaments apparaissant dans le [tableau 4](#) y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

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	Bien qu'on ne sache pas si une telle diminution peut avoir quelque

		d'aluminium et de magnésium fait baisser la biodisponibilité de la gabapentine dans une proportion allant jusqu'à 20 %.	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 la gabapentine et la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine ou le phénobarbital.	On peut employer TEVA-GABAPENTIN 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.
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 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.
Hydrocodone	EC	<p>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'ASC de l'hydrocodone, comparativement à l'administration d'hydrocodone seule; les valeurs de la C_{max} 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>	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.

Morphine	EC	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 l'administration de morphine.	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.
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	EC	L'administration concomitante de	

Acétate de noréthindrone / éthinylestradiol		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 : ASC = aire sous la courbe; É = étude de cas; EC = essai clinique

9.5 Interactions médicament-aliments

TEVA-GABAPENTIN (gabapentine) est administré par voie orale, avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base de plantes médicinales.

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-Multistick SG^{MD}, 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 gabaergique connu, contrairement aux benzodiazépines, aux barbituriques, au valproate de sodium et aux autres agents semblables. À des concentrations de 0,01 à 100 µm, 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 µm, 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 α_2 -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 encéphaliques recevant des afférences excitatrices prépondérantes, comme l'hippocampe et le cervelet, qu'on sait associés 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 µg/mL et 10 µg/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 après 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 une biotransformation importante. 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 la gabapentine à l'état d'équilibre, après administration toutes les 8 heures à des adultes

Paramètres pharmacocinétiques	300 mg (n = 7)	400 mg (n = 11)
C_{\max} (mcg/mL)	4,02	5,5
t_{\max} (h)	2,7	2,1
$T_{1/2}$ (h)	5,2	6,1
ASC $(0-\infty)$ (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 pharmaceutiques

Les comprimés de 600 et de 800 mg de gabapentine 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-après.

Tableau 6 – Données comparatives sur la biodisponibilité des comprimés dosés à 600 mg de gabapentine 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	46,8 (28,4)	45	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 _½ (h)	15,6 (88,2)	-	15,4 (90,5)	-	-

Cas et états pathologiques particuliers

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 Dose recommandée et ajustement posologique, Cas particuliers](#)).

Grossesse et allaitement : La gabapentine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

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 Dose recommandée et ajustement posologique, Cas particuliers](#)).

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 Dose recommandée et ajustement posologique, Cas particuliers](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRE DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

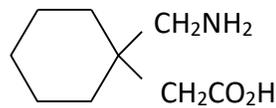
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : gabapentine

Dénomination systématique : acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₉H₁₇NO₂, 171,24 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Solide cristallin de couleur blanc à blanc cassé, facilement soluble dans l'eau et dans des solutions aqueuses basiques et acides; pK_{a1} = 3,68; pK_{a2} = 10,70

14 ESSAIS 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 que la gabapentine 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 de 900 à 1800 mg/jour, et la dose médiane était de 1200 mg/jour.

Au cours d'essais ouverts, 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.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative bilatérale a été menée chez 24 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun ayant reçu une dose unique de gabapentine administrée soit sous forme de capsule TEVA-GABAPENTIN de 100 mg (Teva Canada Ltée), soit sous forme de capsule NEURONTIN^{MD} de 100 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada). Le tableau ci-après présente un résumé des données de biodisponibilité comparatives obtenues

dans le cadre de cette étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Gabapentine (1 X 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit testé¹	Produit de référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg.h/mL)	9,01 9,22 (21,4)	8,94 9,07 (17,7)	101	94-108
ASC _I (mcg.h/mL)	9,35 9,54 (20,1)	9,18 9,31 (17,3)	102	95-109
C _{max} (mcg/mL)	1,01 1,056 (29,9)	1,00 1,03 (24,9)	101	93-110
t _{max} ³ (h)	2,96 (43,7)	2,88 (42,1)		
T _½ ³ (h)	5,56 (13,8)	5,48 (13,8)		

1. Capsules TEVA-GABAPENTIN (gabapentine), 100 mg (Teva Canada Ltée).
2. Capsules NEURONTIN^{MD} (gabapentine), 100 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative bilatérale a été menée chez 24 adultes de sexe masculin en bonne santé et non à jeun ayant reçu une dose unique de gabapentine administrée soit sous forme de capsule TEVA-GABAPENTIN de 100 mg (Teva Canada Ltée), soit sous forme de capsule NEURONTIN^{MD} de 100 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada). Le tableau ci-après présente un résumé des données de biodisponibilité comparatives obtenues dans le cadre de cette étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Gabapentine (1 X 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit testé¹	Produit de référence²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %

ASC _T (mcg.h/mL)	8,49 8,62 (18,1)	8,54 8,66 (17,4)	99	96-103
ASC _I (mcg.h/mL)	8,77 8,90 (18,1)	8,83 8,95 (17,5)	99	96-103
C _{max} (mcg/mL)	0,94 0,95 (13,6)	0,95 0,96 (15,1)	99	95-103
t _{max} ³ (h)	3,44 (22,4)	3,35 (20,8)		
T _½ ³ (h)	5,62 (14,6)	5,61 (13,9)		

1. Capsules TEVA-GABAPENTIN (gabapentine), 100 mg (Teva Canada Ltée).
2. Capsules NEURONTIN^{MD} (gabapentine), 100 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative bilatérale a été menée chez 26 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun ayant reçu une dose unique de gabapentine administrée soit sous forme de comprimé TEVA-GABAPENTIN de 600 mg (Teva Canada Ltée), soit sous forme de comprimé NEURONTIN^{MD} de 600 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada). Le tableau ci-après présente un résumé des données de biodisponibilité comparatives obtenues dans le cadre de cette étude.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Gabapentine (1 X 600 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg.h /mL)	46096 47522 (26)	44491 46760 (31)	104	95-113
ASC _I (mcg.h /mL)	46606 48011 (26)	45096 47319 (31)	103	95-112
C _{max} (mcg/mL)	4433,3 4576,2 (25)	4254,6 4460,8 (28)	104	94-116
t _{max} ³ (h)	3,29 (29)	3,64 (23)		
T _½ ³ (h)	7,26 (31)	7,73 (31)		

1. Comprimés TEVA-GABAPENTIN (gabapentine), 600 mg (Teva Canada Ltée).
2. Comprimés NEURONTIN^{MD} (gabapentine), 600 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative, bilatérale, portant sur une dose unique de gabapentine administrée soit sous forme de comprimé TEVA-GABAPENTIN (Teva Canada Ltée) de 800 mg, soit sous forme de comprimé NEURONTIN^{MD} de 800 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada) a été menée auprès de 24 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 23 sujets inclus dans les analyses pharmacocinétique et statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Gabapentine (1 X 800 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg.h/mL)	48493 49759 (25,0)	47522 48599 (22,0)	102	94-110
ASC _I (mcg.h/mL)	49778 51010 (24,5)	48810 49874 (21,6)	102	95-110
C _{max} (mcg/mL)	4601,6 4873,6 (30,3)	4468,7 4614,4 (25,6)	102	94-113
t _{max} ³ (h)	3,24 (29,0)	3,67 (25,8)		
T _½ ³ (h)	8,16 (35,6)	8,01 (20,8)		

1. Comprimés TEVA-GABAPENTIN (gabapentine), 800 mg (Teva Canada Ltée).
2. Comprimés NEURONTIN^{MD} (gabapentine), 800 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada).
3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative, bilatérale, portant sur une dose unique de gabapentine administrée soit sous forme de comprimé TEVA-GABAPENTIN (Teva Canada Ltée) de 800 mg, soit sous forme de comprimé NEURONTIN^{MD} de 800 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada) a été menée auprès de 24 adultes de sexe masculin en bonne

santé et non à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 23 sujets inclus dans les analyses pharmacocinétique et statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Gabapentine (1 X 800 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg.h/mL)	47312 48044 (18,0)	49254 49916 (16,9)	96	92-101
ASC _i (mcg.h/mL)	48392 49106 (17,6)	50285 50937 (16,5)	96	92-101
C _{max} (mcg/mL)	4939,4 5009,9 (17,3)	5160,8 5236,7 (17,3)	96	91-102
t _{max} ³ (h)	2,94 (26,8)	3,33 (24,7)		
T _½ ³ (h)	7,76 (18,7)	7,35 (17,6)		

1. Comprimés TEVA-GABAPENTIN (gabapentine), 800 mg (Teva Canada Ltée).
2. Comprimés NEURONTIN^{MD} (gabapentine), 800 mg (Parke-Davis, une division de Warner-Lambert Canada).
3. Exprimé sous forme de 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 de 3 semaines, aucune mort n'est survenue, et les doses létales médianes (DL₅₀) n'ont pu être déterminées, car elles étaient respectivement supérieures à 8000, 2000 et 4000 mg/kg après l'administration du produit par voies orale, intraveineuse et sous-cutanée. Chez des rats adultes et des ratons de 3 semaines, les DL₅₀ étaient respectivement > 8000 mg/kg et > 2000 mg/kg après l'administration d'une dose unique par voie orale et par voie intraveineuse. 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 du gain pondéral 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. On a observé une diminution du gain pondéral 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 gabapentine augmentait avec la dose. L'augmentation n'étant pas proportionnelle à la dose entre 2000 et 3000 mg/kg, il semble que l'absorption soit saturable aux doses élevées.

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 de 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 deux 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 élevées 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 étaient 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 carcinogénèse 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 ces derniers, 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.

Toxicologie relative à la reproduction et au 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'organogénèse, 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'organogénèse, on a observé une augmentation de la mortalité embryofœtale à toutes les doses testées (60, 300 et 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 α_2 -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 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

- 1 NEURONTIN^{MD} (capsules de gabapentine dosées à 100 mg, à 300 mg et à 400 mg; comprimés de gabapentine dosés à 600 mg et à 800 mg), numéro de contrôle de la présentation : 275525, monographie, BGP Pharma ULC (16 octobre 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-GABAPENTIN

Capsules de gabapentine et comprimés de gabapentine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-GABAPENTIN**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-GABAPENTIN**.

Mises en garde et précautions importantes

La prise de TEVA-GABAPENTIN avec des médicaments opioïdes, de l'alcool ou d'autres déprimeurs 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.

À quoi TEVA-GABAPENTIN sert-il?

TEVA-GABAPENTIN est utilisé en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie chez les adultes.

Comment TEVA-GABAPENTIN agit-il?

TEVA-GABAPENTIN appartient à la famille de médicaments appelée *antiépileptiques*. Son action sur le cerveau aide à réduire la fréquence des crises convulsives qui peuvent survenir en présence d'épilepsie.

Quels sont les ingrédients de TEVA-GABAPENTIN?

Ingrédient médicinal : gabapentine

Ingrédients non médicinaux :

Capsules TEVA-GABAPENTIN : amidon pré-gélatinisé, lactose monohydraté, silice colloïdale et talc. L'enveloppe de la capsule peut contenir les ingrédients suivants : dioxyde de titane, encre bleue, gélatine, oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg) et oxyde de fer rouge (400 mg).

Comprimés TEVA-GABAPENTIN : cellulose microcristalline, crospovidone, huile végétale hydrogénée, povidone et talc. L'enrobage des comprimés contient les ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol et talc.

TEVA-GABAPENTIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Comprimés dosés à 600 mg et à 800 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-GABAPENTIN si :

vous êtes allergique à la gabapentine ou à tout autre ingrédient de TEVA-GABAPENTIN.

Avant de prendre TEVA-GABAPENTIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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);
- vous avez un problème respiratoire ou une maladie des poumons;
- vous avez une maladie des reins;
- vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Votre professionnel de la santé et vous déciderez ensemble si vous devez prendre TEVA-GABAPENTIN ou si vous devez allaiter, car vous ne devez pas faire les deux;
- vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- vous avez des antécédents de trouble psychiatrique;
- vous consommez régulièrement de l'alcool;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous devez conduire un véhicule ou accomplir des tâches dangereuses dans le cadre de votre emploi.

Autres mises en garde pertinentes :

Arrêt du traitement : N'arrêtez PAS brusquement de prendre TEVA-GABAPENTIN sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé, car :

- la fréquence de vos crises pourrait augmenter; ou
- vous pourriez éprouver d'autres symptômes de sevrage, comme : anxiété, insomnie, nausées, douleurs et/ou transpiration, tremblements, maux de tête, dépression, étourdissements, sensations anormales ou malaise.

Le traitement doit être cessé graduellement, après discussion avec votre professionnel de la santé.

Dépendance et tolérance : Même lorsqu'il est pris exactement comme il a été prescrit, TEVA-GABAPENTIN peut 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 TEVA-GABAPENTIN. Si vous ressentez une forte envie de prendre TEVA-GABAPENTIN, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous a indiqué de le faire, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Grossesse : Si vous prenez TEVA-GABAPENTIN pendant le premier trimestre de votre grossesse, il se pourrait que votre bébé présente des anomalies importantes à la naissance. Ne prenez pas TEVA-GABAPENTIN si vous êtes enceinte (ou pensez l'être), à moins d'avis contraire de votre professionnel de la santé. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par TEVA-GABAPENTIN, si vous êtes apte à concevoir. Si vous avez l'intention de devenir enceinte, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-GABAPENTIN.

Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par TEVA-GABAPENTIN, 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 grave
- ganglions lymphatiques enflés
- sensation d'avoir la grippe
- ampoules et desquamation de la peau qui peuvent commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales, puis s'étendre à d'autres parties du corps
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- essoufflement
- toux sèche
- douleur ou inconfort à la poitrine
- soif
- besoin moins fréquent d'uriner, réduction de la quantité d'urine produite

Idées et comportements suicidaires : On a signalé que la prise d'antiépileptiques comme TEVA-GABAPENTIN 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. TEVA-GABAPENTIN peut 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 TEVA-GABAPENTIN.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- NE prenez PAS TEVA-GABAPENTIN 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 aussi interagir avec TEVA-GABAPENTIN :

- Antiacides à base d'aluminium et de magnésium.

Utilisation de TEVA-GABAPENTIN

- Prenez TEVA-GABAPENTIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- Ne réduisez pas la dose que vous prenez à moins que votre professionnel de la santé vous ait conseillé de le faire.
- NE cessez PAS brusquement de prendre TEVA-GABAPENTIN, car vos crises pourraient devenir plus fréquentes.
- Vous pouvez prendre TEVA-GABAPENTIN avec ou sans aliments.

Dose habituelle

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

Surdosage

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

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-GABAPENTIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

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 la fréquence de vos crises pourrait augmenter. Si cela arrive, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

Effets secondaires possibles de TEVA-GABAPENTIN

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-GABAPENTIN. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Agitation
- Somnolence
- Étourdissements
- Manque de coordination musculaire
- Fatigue
- Nystagmus (mouvements saccadés des yeux)
- Tremblements
- Nausées
- Vomissements
- Gonflement des seins (chez les hommes et les femmes)

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 le médicament et obtenez des soins médicaux d’urgence
	Dans les cas graves seulement	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			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, mal de cœur et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, 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 urinaire : 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,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
des doigts ou des orteils, confusion, maux de tête			
Rhabdomyolyse (dégradation des muscles musculaires) : sensibilité musculaire, faiblesse, urines rouge-brun (couleur du thé)		✓	
Crises convulsives : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience		✓	
Idées ou comportements suicidaires		✓	
Syncope (évanouissement) : perte de conscience temporaire due à une chute soudaine de la pression sanguine.		✓	
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) :		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
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		✓	
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		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

- Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez les flacons à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-GABAPENTIN :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 28 décembre 2023