

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

**PrGABAPENTIN**

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

Norme Teva

Antiépileptique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevanada.com](http://www.tevanada.com)

Date d'autorisation initiale :  
Le 14 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279900

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Aucune au moment de l'autorisation initiale.

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Cas particuliers .....	12
7.1.1 Grossesse.....	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques .....	15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques .....	17
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	19
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>20</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves .....	20
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.4 Interactions médicament-médicament .....	21
9.5 Interactions médicament-aliments.....	24
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	24
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	24
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>25</b>
10.1 Mode d'action .....	25
10.3 Pharmacocinétique .....	25
<b>11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT</b> .....	<b>28</b>
<b>12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION</b> .....	<b>28</b>

<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>29</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	<b>29</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES</b> .....	<b>30</b>
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	30
<b>15 MICROBIOLOGIE</b> .....	<b>31</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE</b> .....	<b>31</b>
<b>17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE</b> .....	<b>33</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS</b> .....	<b>34</b>

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

### 1 INDICATIONS

GABAPENTIN (gabapentine) est indiqué comme traitement d'appoint chez les épileptiques dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante par les traitements classiques.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la gabapentine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants (voir [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les personnes âgées (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

GABAPENTIN est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à tout autre ingrédient, médicinal ou non, de la préparation ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à 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'utilisation concomitante de GABAPENTIN et d'opioïdes peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope ou la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux – Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

GABAPENTIN étant éliminé exclusivement par le rein, on recommande d'ajuster la posologie chez les insuffisants rénaux (ainsi que chez les patients âgés présentant une diminution de la fonction rénale) et chez les patients qui reçoivent des traitements de dialyse (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Populations et cas particuliers – Personnes âgées et insuffisance rénale](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

##### Adultes

**Dose initiale :** La dose de départ est de 300 mg trois fois par jour.

**Posologie :** La dose peut être augmentée jusqu'à 1800 mg/jour, selon la réponse et la tolérance du patient. Pour ce faire, on peut utiliser les capsules de 300 ou de 400 mg et les administrer à raison de 3 prises par jour. Dans les essais cliniques, la posologie efficace était de 900 à 1800 mg/jour fractionnés en 3 prises administrées sous forme de capsules de 300 ou de 400 mg. Des doses allant jusqu'à 2400 mg/jour ont été bien tolérées lors d'études ouvertes de longue durée. Des doses de 3600 mg/jour ont également été administrées pendant une période relativement courte chez un petit nombre de patients et ont été bien tolérées.

Bien que les données des essais cliniques portent à croire que des doses supérieures à 1200 mg/jour puissent être plus efficaces chez certains patients, l'administration de doses plus élevées peut également augmenter la fréquence d'événements indésirables (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

**Traitement d'entretien :** Les doses d'entretien quotidiennes doivent être administrées en 3 prises également fractionnées et, afin d'éviter la survenue de crises perthérapeutiques, l'intervalle entre les prises ne doit pas dépasser 12 heures. Il n'est pas nécessaire de surveiller les concentrations plasmatiques de gabapentine pour optimiser la dose de GABAPENTIN. De plus, vu l'absence d'interaction avec les autres antiépileptiques d'usage courant, on peut utiliser GABAPENTIN en concomitance avec ces médicaments sans craindre de modifier les concentrations plasmatiques de la gabapentine ou des autres antiépileptiques.

**Interruption du traitement, réduction de la posologie ou ajout d'un antiépileptique d'appoint :** Toute réduction de la dose de GABAPENTIN, interruption du traitement, substitution ou addition d'un autre anticonvulsivant doit être faite de manière graduelle sur une période d'au moins une semaine (ou plus si le médecin le juge nécessaire) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités – Interruption du traitement par GABAPENTIN](#)).

##### Populations et cas particuliers

**Personnes âgées et insuffisance rénale :** GABAPENTIN étant excrété principalement par le rein, les ajustements posologiques suivants sont recommandés chez les patients âgés qui présentent

une diminution de la fonction rénale ainsi que chez les insuffisants rénaux et les patients sous hémodialyse (voir [4.1 Considérations posologiques](#) ; [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)).

**Tableau 1 – Ajustement posologique de GABAPENTIN selon la fonction rénale chez l'adulte**

Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale <sup>1</sup> (mg/jour)	Schéma posologique <sup>2</sup>
≥ 60	900 – 3600	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée par 3 et administrée 3 fois par jour ( <i>tid</i> ).
> 30 – 59	400 – 1400	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée par 2 et administrée 2 fois par jour ( <i>bid</i> ).
> 15 – 29	200 – 700	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour ( <i>qd</i> ).
15	100 – 300	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être administrée 1 fois par jour ( <i>qd</i> ).  Dans le cas des patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) est < 15 mL/min, réduire la dose quotidienne proportionnellement à cette dernière (p. ex. si la ClCr est de 7,5 mL/min, la dose administrée doit être de moitié inférieure à la dose utilisée chez les patients dont la ClCr est de 15 mL/min).
Dose additionnelle après la séance d'hémodialyse (mg)		
Hémodialyse	125 – 350	Les patients sous hémodialyse doivent recevoir les doses d'entretien indiquées ainsi qu'une dose additionnelle administrée après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

1 Ce tableau présente les doses recommandées. Si les teneurs disponibles ne permettent pas d'obtenir la dose recommandée, celle-ci doit être établie en fonction des teneurs disponibles ainsi que du jugement clinique du médecin et de la tolérance du patient.

2 Le professionnel de la santé doit administrer le schéma thérapeutique en fonction de la réponse du patient et de sa tolérance au médicament.

**Enfants :** L'utilisation de GABAPENTIN n'est pas indiquée chez les enfants de moins de 18 ans (voir [1.1 Enfants](#) et [7.1.3 Enfants](#)).

**Insuffisance hépatique :** Comme la gabapentine n'est pas métabolisée de façon appréciable chez l'être humain, aucune étude n'a été effectuée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

#### **4.4 Administration**

GABAPENTIN s'administre par voie orale, avec ou sans aliments.

#### **4.5 Dose oubliée**

Le professionnel de la santé doit avertir ses patients qu'en cas d'oubli, la dose omise doit être prise le plus tôt possible, sauf s'il reste moins de 4 heures avant la prochaine. Si tel est le cas, le patient doit laisser tomber la dose oubliée et poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. Pour éviter la survenue de crises perthérapeutiques, l'intervalle entre les doses ne doit pas dépasser 12 heures.

### **5 SURDOSAGE**

#### **Symptômes du surdosage**

L'ingestion unique de gabapentine en quantités allant jusqu'à 49 grammes n'a donné lieu à aucune manifestation toxique aiguë mettant la vie en danger, mais des étourdissements, de la diplopie, de la dysarthrie, de la somnolence, une perte de connaissance, de la léthargie et une diarrhée légère ont été observés lors de tel cas. Les patients en question se sont tous rétablis grâce à des mesures de soutien.

Le surdosage de gabapentine peut entraîner le coma ou la mort, en particulier lorsque d'autres déprimeurs du SNC, y compris les opioïdes, sont pris en concomitance.

L'augmentation de la dose jusqu'à concurrence de 8000 mg/kg n'a pas permis d'établir la dose orale létale de gabapentine chez la souris et le rat. Les signes de toxicité aiguë notés chez ces animaux comprenaient l'ataxie, la dyspnée, le ptosis, l'hypoactivité et l'excitation.

#### **Traitement du surdosage**

La gabapentine est dialysable. Bien que l'hémodialyse n'ait pas été utilisée dans les quelques cas de surdosage signalés, cette mesure peut être indiquée selon l'état clinique du patient ou en cas d'insuffisance rénale importante.

Comme elle diminue aux doses élevées, l'absorption de la gabapentine peut être limitée en cas de surdosage et se traduire par des effets toxiques de moindre ampleur.

La possibilité que le patient ait ingéré plusieurs médicaments doit être prise en considération lors du traitement du surdosage.

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 / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules de 100 mg, 300 mg et 400 mg	Amidon de maïs, mannitol et talc. L'enveloppe des capsules contient les substances suivantes : dioxyde de titane, encre blanche (100 mg), encre noire (100 mg, 300 mg et 400 mg), gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.

Les capsules GABAPENTIN sont offertes dans les teneurs suivantes :

**Capsules de 100 mg :** Capsules n° 3 à corps opaque blanc et à coiffe brun pâle portant l'inscription « TV3494 », le premier à l'encre noire et la deuxième à l'encre blanche.  
Les capsules renferment une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

**Capsules de 300 mg :** Capsules n° 1 à corps opaque jaune et à coiffe brun pâle portant l'un et l'autre l'inscription « TV3495 » à l'encre noire.  
Les capsules renferment une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

**Capsules de 400 mg :** Capsules n° 0 à corps opaque orange et à coiffe brun pâle portant l'un et l'autre l'inscription « TV3496 » à l'encre noire.  
Les capsules renferment une poudre de couleur blanche à blanc cassé.

Toutes ces teneurs sont offertes en flacons de polyéthylène de haute densité contenant 100 ou 500 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

### Généralités

GABAPENTIN n'est pas considéré comme efficace dans le traitement des crises d'absence, aussi

doit-il être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de crises mixtes comprenant des absences.

### **Interruption du traitement par GABAPENTIN**

Comme dans le cas des autres anticonvulsivants, l'interruption brusque du traitement est déconseillée en raison du risque d'augmentation de la fréquence des crises. Des comptes rendus de pharmacovigilance font état d'événements indésirables tels qu'anxiété, insomnie, nausées, douleur et transpiration faisant suite à une brusque interruption du traitement (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Si le clinicien juge bon de réduire la dose du médicament, d'en interrompre l'administration ou de lui substituer un autre agent, il doit le faire sur une période d'au moins 1 semaine (ou plus s'il l'estime nécessaire).

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Lors d'études de carcinogénèse, l'administration de doses de gabapentine de 2000 mg/kg — posologie entraînant des concentrations plasmatiques 14 fois supérieures à celles que produit l'administration de 2400 mg/jour chez l'être humain — a entraîné une hausse de la fréquence des adénomes et des carcinomes pancréatiques à cellules acineuses chez le rat mâle, mais non chez le rat femelle ni chez la souris. On ignore si ces tumeurs acineuses observées chez les rats mâles sont prédictives d'un risque chez l'être humain, en particulier dans la mesure où chez ce dernier, les cancers pancréatiques prépondérants sont de type canalaire plutôt qu'acineux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Carcinogénicité](#)).

### **Dépendance/Tolérance**

La gabapentine peut faire l'objet d'abus et mener à la dépendance, que le patient ait ou non des antécédents de troubles psychiatriques ou d'utilisation de substances. Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas d'abus et de dépendance chez des patients ayant fait usage de gabapentine à des doses soit thérapeutiques, soit supérieures aux doses recommandées, et dans certains cas, pour une indication non approuvée. Comme dans le cas de tout médicament agissant sur le SNC, le professionnel de la santé doit vérifier soigneusement la présence d'antécédents de troubles psychiatriques ou d'utilisation de substances chez le patient et surveiller de près l'apparition de signes d'emploi abusif ou détourné de GABAPENTIN, ou encore de dépendance au médicament (p. ex. installation d'une tolérance au médicament, augmentation de la dose par le patient lui-même, recherche compulsive du médicament).

**Sevrage** : Certains patients ont présenté des symptômes de sevrage après l'interruption d'un traitement de courte ou de longue durée par la gabapentine. Lorsqu'ils surviennent, ces symptômes apparaissent peu après l'arrêt du traitement, habituellement dans les 48 heures. Les symptômes de sevrage signalés le plus fréquemment comprennent les manifestations suivantes : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, transpiration, tremblements, céphalées, dépression, sensations anormales, étourdissements et malaise. La survenue de symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement peut indiquer une dépendance au médicament. Si l'on

décide de mettre fin traitement par la gabapentine, il faut procéder à une interruption graduelle, sur une période d'au moins 1 semaine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités – Interruption du traitement par GABAPENTIN](#)).

### **Conduite d'un véhicule et utilisation de machines**

La prudence est de mise lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines pouvant présenter un danger. Les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines potentiellement dangereuses. Avant de prendre le volant, les patients qui utilisent GABAPENTIN doivent en avoir acquis suffisamment l'expérience pour savoir s'il nuit ou non à leur capacité de conduire. Durant les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. Les patients doivent être avertis de ne pas entreprendre d'activités qui requièrent de la vigilance mentale ou une bonne coordination physique jusqu'à ce qu'ils aient acquis la certitude que GABAPENTIN ne les affecte pas.

### **Système immunitaire**

**Anaphylaxie** : La gabapentine peut causer une anaphylaxie. Dans les cas signalés, les signes et symptômes comprenaient la dyspnée, l'œdème des lèvres, de la gorge et de la langue ainsi que l'hypotension, pour lesquels un traitement d'urgence a été nécessaire. Les patients doivent être avertis de cesser le traitement et d'obtenir des soins médicaux d'urgence en cas de signes ou symptômes d'anaphylaxie.

### **Système nerveux**

Le traitement par la gabapentine a été associé à des cas d'étourdissements et de somnolence, manifestations qui pourraient augmenter la survenue de blessure accidentelle (chute). Des comptes rendus de pharmacovigilance font également état de cas d'agitation, de confusion, de perte de connaissance et d'altération de l'état mental. Par conséquent, les patients doivent être avertis de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils connaissent bien les effets potentiels 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 de la sédation, de la somnolence, une perte de conscience, ainsi qu'à de graves cas de dépression respiratoire. Ces effets indésirables graves sont plus susceptibles de survenir chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise ou qui souffrent d'une maladie respiratoire ou neurologique, ainsi que chez les insuffisants rénaux et les patients âgés. L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et de gabapentine est également un facteur de contribution.

**Utilisation concomitante d'opioïdes** : L'utilisation concomitante d'opioïdes et de GABAPENTIN accentue le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Les concentrations de gabapentine peuvent aussi augmenter chez les patients qui reçoivent des opioïdes en concomitance (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

[IMPORTANTES – Dépression respiratoire potentiellement mortelle ; 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Les signes et symptômes de dépression du SNC doivent être surveillés de près chez les patients qui ont besoin de recevoir des opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC en concomitance, et la dose de gabapentine ou de l'opioïde doit être réduite en conséquence.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

D'après les données des essais cliniques, il n'est pas nécessaire de surveiller systématiquement les paramètres de biochimie clinique pour s'assurer de l'innocuité de la gabapentine. GABAPENTIN peut être utilisé en concomitance avec d'autres antiépileptiques d'usage courant sans risque de modifications des concentrations plasmatiques de la gabapentine ou des autres antiépileptiques.

### **Fonctions mentale et psychique**

**Idéation et comportement suicidaires :** Idéation et comportement suicidaires ont été signalés chez des patients prenant des antiépileptiques pour le traitement d'affections diverses.

Quelle qu'en soit l'indication, l'administration d'antiépileptiques nécessite de surveiller les signes d'idéation et de comportement suicidaires chez tous les patients et, le cas échéant, d'entreprendre un traitement approprié. Patients (et aidants) doivent être avertis de consulter un médecin en cas de signes émergents d'idéation ou de comportement suicidaires.

Selon une méta-analyse d'essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo faite par la FDA et dans lesquels des antiépileptiques ont été utilisés pour diverses indications, le traitement par ces médicaments entraîne une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires. La raison expliquant ce risque n'est pas connue.

Les essais cliniques inclus dans la méta-analyse susmentionnée comprenaient 43 892 patients au total. Environ 75 % d'entre eux ont reçu des antiépileptiques pour une autre indication que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le médicament (antiépileptique ou placebo) a été administré en monothérapie. Les patients atteints d'épilepsie représentaient environ 25 % de l'effectif total et, chez la majorité d'entre eux, le médicament (antiépileptique ou placebo) a été administré en tant que traitement d'appoint à un autre antiépileptique (c.-à-d. que les patients de chaque groupe de traitement ont reçu un ou plusieurs antiépileptiques). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idéation ou de comportement suicidaires rapportée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients sous antiépileptiques comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu un traitement monothérapeutique (antiépileptique ou placebo) pour une autre indication que l'épilepsie. Le protocole de cette étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation ou de comportement suicidaires chez les épileptiques sous anticonvulsivants, car d'une part cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude, et d'autre part, la prise

d'antiépileptiques d'appoint par les patients des deux groupes de traitement constitue un facteur de confusion qui complique la comparaison entre le médicament et le placebo.

## Peau

**Réactions indésirables cutanées graves :** Des comptes rendus de pharmacovigilance ont fait état de réactions indésirables cutanées graves potentiellement mortelles chez des patients ayant reçu de la gabapentine, lesquelles comprenaient le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Avant la mise en route du traitement, il faut avertir le patient que l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes ou 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. Le traitement par la gabapentine doit être interrompu immédiatement en cas de signes ou symptômes de SSJ, d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, d'érythème polymorphe ou de DRESS (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

### 7.1 Cas particuliers

#### 7.1.1 Grossesse

##### Femmes nubiles 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 durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus. Les femmes nubiles doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement.

##### Pouvoir tératogène

La gabapentine traverse la barrière placentaire chez l'être humain.

D'après les données d'une étude observationnelle comprenant plus de 1700 cas d'exposition à la gabapentine durant le premier trimestre de la grossesse dans des pays nordiques, le risque de malformations congénitales majeures ne serait pas tellement plus élevé chez les nouveau-nés ayant été exposés à la gabapentine que chez les nouveau-nés non exposés.

En ce qui a trait aux malformations congénitales majeures, une méta-analyse standard comparant des cas d'exposition à la gabapentine durant le premier trimestre de la grossesse à des cas non exposés à un antiépileptique indique que le rapport ajusté des prévalences et l'intervalle de confiance à 95 % (IC<sub>95%</sub>) se chiffre à 0,99 (0,80 – 1,23).

##### Issue de la grossesse et problèmes neurodéveloppementaux après la naissance

Peu de données, dans l'étude menée dans les pays nordiques, indiquent une augmentation du risque de faible poids de naissance ou de naissances prématurées. En témoigne le rapport ajusté des prévalences qui s'est établi à 1,21 (1,02 – 1,44) dans le premier cas et à 1,16 (1,00 – 1,35) dans le second.

L'étude n'a pas observé de signe indiquant 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) ou la déficience intellectuelle chez les enfants exposés *in utero* à la gabapentine.

La gabapentine ne doit être employée durant la grossesse que si les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent nettement sur les risques pour le fœtus.

### **Syndrome de sevrage néonatal**

Des cas de syndrome de sevrage du nouveau-né ont été signalés par suite de l'exposition *in utero* à diverses doses de gabapentine. L'administration concomitante de gabapentine et d'opioïdes durant la grossesse peut accroître le risque de syndrome de sevrage néonatal. Le nouveau-né doit donc être évalué et surveillé de près.

### **Risques pour le fœtus**

D'après les données provenant des études menées chez l'animal, la gabapentine peut nuire au fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Toxicologie relative à la reproduction et au développement](#)). Dans les études non cliniques menées chez la souris, le rat et le lapin, l'administration, chez des femelles gravides, de gabapentine à des doses inférieures à la dose maximale de 3600 mg/jour recommandée en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>) chez l'être humain (DMRH) a eu des effets toxiques sur le développement (p. ex. augmentation des anomalies du squelette et des viscères fœtaux et hausse de la mortalité embryofœtale).

### **Registre de grossesses**

On recommande au professionnel de la santé d'encourager ses patientes sous GABAPENTIN à s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry* en cas de grossesse. Pour ce faire, elles doivent composer elles-mêmes le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. Pour en savoir davantage sur ce registre, consulter le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

#### **7.1.2 Allaitement**

Il n'existe pas d'études contrôlées portant sur les effets de la gabapentine chez les enfants nourris au sein, mais comme la gabapentine est excrétée dans le lait maternel et qu'elle peut avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut décider soit d'interrompre l'allaitement, soit de mettre fin au traitement par 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 revues par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de la gabapentine n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

Les données sur l'innocuité du médicament provenant d'essais à double insu contrôlés par placebo menés chez 39 patients de 12 à 18 ans ayant reçu des doses de 900 à 1200 mg/jour montrent que la fréquence des effets indésirables observée dans ce groupe de patients était comparable à celle observée chez les sujets plus âgés.

Les effets indésirables de nature psychiatrique (p. ex. labilité émotionnelle, hostilité, hyperkinésie) signalés cours d'essais cliniques contrôlés menés chez des patients de 3 à 12 ans (N = 323) ont été plus fréquents chez les patients sous gabapentine que chez les patients sous placebo.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Aucune étude systématique n'a été menée chez les personnes âgées. Les effets indésirables cliniques signalés chez 59 sujets sous gabapentine de plus de 65 ans ne sont pas différents de ceux signalés chez des sujets plus jeunes. En raison toutefois de la faible taille de l'effectif évalué et de la durée d'exposition limitée des sujets, il n'est pas possible de tirer des conclusions robustes en ce qui concerne l'influence de l'âge, le cas échéant, sur le type et la fréquence des effets indésirables associés à l'utilisation de la gabapentine.

Comme GABAPENTIN est éliminé principalement par excrétion rénale, un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire chez les personnes âgées, en raison de la diminution de la fonction rénale dans ce groupe de patients (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) ; [10.3 Pharmacocinétique – Populations et cas particuliers](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Effets indésirables courants du médicament

La somnolence, les étourdissements, l'ataxie, la fatigue et les tremblements sont les effets indésirables les plus courants associés à l'utilisation concomitante de gabapentine et d'autres antiépileptiques, et dont la fréquence n'a pas été égalée chez les patients traités par le placebo (voir le [Tableau 3](#)).

#### Effets indésirables ayant mené à l'abandon du traitement

Sur les 543 patients ayant reçu la gabapentine dans les études contrôlées par placebo, environ 6,4 % ont quitté en raison d'effets indésirables. Par comparaison, environ 4,5 % des 378 participants sous placebo ont fait de même. Les effets indésirables le plus souvent invoqués

comme cause d'abandon de l'étude étaient la somnolence (1,2 %), l'ataxie (0,8 %), la fatigue, les nausées et/ou vomissements et les étourdissements (0,6 % dans les trois cas).

## 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 des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés

**Adultes** : Des doses multiples de gabapentine ont été administrées, lors d'essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 12 semaines, à 543 sujets atteints de crises partielles. Au cours de ces études, les patients ont reçu soit de la gabapentine (à la dose de 600, 900, 1200 ou 1800 mg/jour), soit un placebo, en sus du traitement antiépileptique qu'ils suivaient déjà. Le [Tableau 3](#) présente les signes et symptômes survenus pendant le traitement chez au moins 1 % des participants.

**Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables survenus au cours du traitement lors d'essais contrôlés par placebo comprenant un traitement d'appoint (effets de fréquence  $\geq 1$  % survenus numériquement plus souvent avec la gabapentine qu'avec le placebo)**

	Gabapentine <sup>a</sup> n = 543 (%)	Placebo <sup>a</sup> n = 378 (%)
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	11,0	5,0
Gain pondéral	2,9	1,6
Dorsalgie	1,8	0,5
Œdème périphérique	1,7	0,5
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Vasodilatation	1,1	0,3
<b>Appareil digestif</b>		
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
<b>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>		
Leucopénie	1,1	0,5
<b>Appareil locomoteur</b>		
Myalgie	2,0	1,9
Fracture	1,1	0,8
<b>Système nerveux</b>		
Somnolence	19,3	8,7
Étourdissements	17,1	6,9
Ataxie	12,5	5,6
Nystagmus	8,3	4,0
Tremblements	6,8	3,2
Nervosité	2,4	1,9
Dysarthrie	2,4	0,5
Amnésie	2,2	0,0
Dépression	1,8	1,1
Pensées anormales	1,7	1,3
Secousses musculaires	1,3	0,5
Coordination anormale	1,1	0,3
<b>Appareil respiratoire</b>		
Rhinite	4,1	3,7
Pharyngite	2,8	1,6
Toux	1,8	1,3
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Excoriation	1,3	0,0
Prurit	1,3	0,5
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Impuissance	1,5	1,1
<b>Organes des sens</b>		
Diplopie	5,9	1,9
Amblyopie	4,2	1,1

<b>Anomales des résultats de laboratoire</b>		
Diminution de la numération leucocytaire	1,1	0,5

a Ajoutée au traitement antiépileptique de base.

Étant donné que la gabapentine a été administrée en concomitance avec d'autres antiépileptiques dans la plupart des cas, il n'a pas été possible de déterminer à quel(s) agent(s) ces effets indésirables étaient dus.

### **Effets indésirables liés à la dose, survenus au cours du traitement**

Parmi les effets indésirables survenus au cours du traitement chez les patients sous gabapentine, la somnolence et l'ataxie présentaient une relation dose-réponse positive. La fréquence de nystagmus (20,4 %), de tremblements (14,8 %), de rhinite (13 %), d'œdème périphérique (7,4 %), de coordination anormale (5,6 %), de dépression (5,6 %) et de myalgie (5,6 %) a été environ deux fois plus élevée chez les 54 patients d'une étude contrôlée qui ont reçu 1800 mg/jour que chez les 489 patients de diverses études contrôlées chez lesquels la dose allait de 600 à 1200 mg/jour seulement. Les effets indésirables étaient généralement légers ou modérés et avaient une durée médiane de 2 semaines.

Les données provenant d'études au long cours ouvertes non contrôlées indiquent que le traitement par la gabapentine n'entraîne aucun effet indésirable nouveau ou inhabituel.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques**

Sont présentés ci-dessous les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des 2074 sujets de l'ensemble des essais cliniques, dont quelques-uns seulement étaient contrôlés par placebo. Durant ces essais, tous les effets indésirables ont été consignés par les chercheurs selon la terminologie de leur choix. Par conséquent, pour obtenir une estimation significative de la proportion de sujets ayant subi ces effets indésirables, on a regroupé les effets de type semblable en un nombre plus restreint de catégories normalisées, en utilisant la terminologie du dictionnaire COSTART modifié. Ce sont ces catégories qui sont utilisées dans la liste ci-dessous. Les fréquences indiquées représentent la proportion des 2074 sujets exposés à la gabapentine qui ont subi l'effet du type mentionné au moins 1 fois durant le traitement. Tous les effets signalés sont inclus, à l'exception de ceux qui figurent déjà dans le [Tableau 3](#), de ceux qui sont trop généraux pour être informatifs et de ceux qu'on ne peut pas raisonnablement associer au médicament.

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

**Organisme entier – Manifestations fréquentes :** Asthénie, malaise, œdème facial ;

**Manifestations peu fréquentes :** Allergie, œdème généralisé, perte pondérale, frissons ;

*Manifestations rares* : Sensations étranges, lassitude, intolérance à l'alcool et sensation de gueule de bois.

**Appareil cardiovasculaire** – *Manifestations fréquentes* : Hypertension ; *Manifestations peu fréquentes* : Hypotension, angine de poitrine, troubles vasculaires périphériques, palpitations, tachycardie, migraine, souffle ; *Manifestations 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** – *Manifestations peu fréquentes* : Alopécie, eczéma, sécheresse de la peau, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès ; *Manifestations rares* : Zona, coloration anormale de la peau, papules, réaction de photosensibilité, ulcère de jambe, séborrhée du cuir chevelu, psoriasis, desquamation, macération, nodules cutanés et sous-cutanés, mélanose, nécrose cutanée et enflure localisée.

**Appareil digestif** – *Manifestations fréquentes* : Anorexie, flatulence, gingivite ; *Manifestations peu fréquentes* : Glossite, hémorragie gingivale, soif, stomatite, augmentation de la salivation, gastro-entérite, hémorroïdes, selles sanguinolentes, incontinence fécale, hépatomégalie ; *Manifestations rares* : Dysphagie, éructations, pancréatite, ulcère gastroduodéal, colite, aphtes buccaux, coloration dentaire, perlèche, hypertrophie des glandes salivaires, hémorragie labiale, œsophagite, hernie hiatale, hématomérose, proctite, syndrome du côlon irritable, hémorragie rectale et spasmes œsophagiens.

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

**Systèmes hématopoïétique et lymphatique** – *Manifestations fréquentes* : Purpura, le plus souvent décrit comme des ecchymoses dues à un traumatisme ; *Manifestations peu fréquentes* : Anémie, thrombocytopenie, lymphadénopathie ; *Manifestations rares* : Augmentation de la numération leucocytaire, lymphocytose, lymphome non hodgkinien et prolongation du temps de saignement.

**Appareil locomoteur** – *Manifestations fréquentes* : Arthralgie ; *Manifestations peu fréquentes* : Tendinite, arthrite, raideur articulaire, enflure articulaire, signe de Romberg ; *Manifestations rares* : Syndrome de Tietze (douleurs des articulations costales et sternales), ostéoporose, bursite et contracture.

**Système nerveux** – *Manifestations fréquentes* : Vertiges, hyperkinésie, paresthésie, diminution ou abolition des réflexes, augmentation des réflexes, anxiété, hostilité ; *Manifestations peu fréquentes* : Tumeurs du SNC, syncope, rêves étranges, aphasie, hypoesthésie, hémorragie intracrânienne, hypotonie, dysesthésie, parésie, dystonie, hémiplégié, 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 ; *Manifestations 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** – *Manifestations fréquentes* : Pneumonie ; *Manifestations peu fréquentes* : Épistaxis, dyspnée, apnée ; *Manifestations rares* : Mucosite, pneumonie par aspiration, hyperventilation, hoquet, laryngite, obstruction nasale, ronflement, bronchospasme, hypoventilation et œdème pulmonaire.

**Organes des sens** – *Manifestations fréquentes* : Troubles de la vue ; *Manifestations peu fréquentes* : Cataracte, conjonctivite, sécheresse oculaire, douleur oculaire, déficit du champ visuel, photophobie, ptosis unilatéral ou bilatéral, hémorragie oculaire, orgelet, perte de l'ouïe, otalgie, acouphène, otite interne, otite, agueusie, dysgueusie, nystagmus, sensation de pression dans l'oreille ; *Manifestations 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** – *Manifestations peu fréquentes* : Hématurie, dysurie, pollakiurie, cystite, rétention urinaire, incontinence urinaire, hémorragie vaginale, aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, cancer du sein, frigidité, troubles de l'éjaculation ; *Manifestations rares* : Douleur rénale, leucorrhée, prurit génital, calcul rénal, insuffisance rénale aiguë, anurie, glycosurie, syndrome néphrotique, nycturie, pyurie, urgence mictionnelle, douleur vaginale, douleur mammaire et douleur testiculaire.

## **8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

Des cas de mort soudaine et inexplicée dans lesquels aucune relation de cause à effet avec la gabapentine n'a été établie ont été signalés chez certains patients souffrant d'épilepsie.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, pour lesquels il pourrait n'y avoir aucune relation de cause à effet avec la gabapentine, sont les suivants :

**Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs** : Rhabdomyolyse.

**Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles** : Chute.

**Troubles cardiaques** : Douleur thoracique.

**Examens** : Hausse de la créatine phosphokinase sanguine, anomalie de la glycémie.

**Troubles gastro-intestinaux** : Pancréatite.

**Troubles hépatobiliaires** : Hépatite, anomalie de la fonction hépatique, cholestase hépatique, hépatite fulminante, ictère.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : Hyperglycémie, hypoglycémie, hyponatrémie.

**Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : Œdème de Quincke, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).

**Troubles psychiatriques** : Agitation, réactions de sevrage\*, idéation suicidaire, pharmacodépendance.

**Troubles rénaux et urinaires** : Insuffisance rénale aiguë.

**Troubles reproducteurs et mammaires** : Gynécomastie, augmentation du volume des seins, dysfonction sexuelle (y compris changements de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Œdème pulmonaire.

**Troubles du système immunitaire** : Réaction anaphylactique, hypersensibilité.

**Troubles du système nerveux** : Perte de conscience.

\* Certains patients ont présenté des symptômes de sevrage après l'interruption d'un traitement de courte ou de longue durée par la gabapentine. Les symptômes de sevrage signalés le plus fréquemment comprennent les manifestations suivantes : anxiété, insomnie, nausées, douleurs, transpiration, tremblements, céphalées, dépression, sensations anormales, étourdissements et malaise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Dépendance/Tolérance](#)).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de GABAPENTIN et d'opioïdes peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope ou la mort.

- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux – Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains ont été menées afin d'évaluer le potentiel d'inhibition de la gabapentine à l'endroit des principales isoformes du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4), enzymes concourant au métabolisme des médicaments et xénobiotiques. Pour ce faire, des

substrats sélectifs de ces isoformes ont été utilisés comme marqueurs. Ce n'est qu'à la plus forte concentration testée (171 mcg/mL ; 1 mM) qu'une inhibition, légère, a été observée, à l'endroit du CYP2A6. Aucune autre des isoformes testées n'a été inhibée par la gabapentine, jusqu'à concurrence de 171 mcg/mL (soit environ 15 fois la C<sub>max</sub> observée avec une dose de 3600 mg/jour). La gabapentine n'est pas un inducteur des isoformes du cytochrome P450.

Il est peu probable qu'une interaction métabolique entre un médicament dont la clairance dépend des principales isoenzymes du CYP<sub>450</sub> et la gabapentine survienne aux concentrations plasmatiques associées à des doses inférieures ou égales à 3600 mg/jour (C<sub>max</sub> de 11,6 mcg/mL), c'est-à-dire la plus forte dose quotidienne recommandée.

La gabapentine ne subit pas de métabolisme appréciable chez l'être humain et elle ne perturbe pas non plus le métabolisme des autres antiépileptiques d'usage courant (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). En outre, elle se lie peu aux protéines plasmatiques (environ 3 %) et est éliminée telle quelle, par excrétion rénale uniquement (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)). Par conséquent, peu d'interactions médicamenteuses ayant modifié appréciablement la pharmacocinétique de la gabapentine ou des autres agents administrés en concomitance ont été rapportées.

#### 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
<b>Antiacides à base d'aluminium et de magnésium</b>	EC	L'administration concomitante de gabapentine et d'un antiacide à base d'aluminium et de magnésium entraîne une réduction de la biodisponibilité de la gabapentine pouvant aller jusqu'à 20 %.	Bien qu'on ignore la portée clinique de cette diminution, l'administration concomitante d'antiacides de ce genre n'est pas recommandée.
<b>Antiépileptiques</b> (p. ex. phénytoïne, acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital)	EC	Il n'existe pas d'interaction entre la gabapentine et la phénytoïne, l'acide valproïque, la carbamazépine ou le	On peut utiliser GABAPENTIN en concomitance avec d'autres antiépileptiques d'usage courant sans craindre de modifier les concentrations plasmatiques

		phénobarbital.	de la gabapentine ou des autres antiépileptiques.
<b>Cimétidine</b>	EC	L'administration concomitante de cimétidine entraîne une légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine.	La diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine ne devrait pas avoir de conséquences cliniques. L'effet de la gabapentine sur la cimétidine n'a pas été évalué.
<b>Contraceptifs oraux</b> Acétate de noréthindrone / éthinyloestradiol	EC	L'administration de gabapentine en concomitance avec un contraceptif oral à base d'acétate de noréthindrone et d'éthinyloestradiol n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la noréthindrone ou de l'éthinyloestradiol à l'état d'équilibre.	
<b>Dépresseurs du SNC</b> (p. ex. opioïdes, benzodiazépines et alcool)	C	La gabapentine semble avoir des effets additifs sur l'altération des fonctions cognitives et de la motricité globale causée par les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool.	Des comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès chez des patients qui recevaient de la gabapentine en monothérapie ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris des patients ayant un trouble d'usage de substances. Les signes et symptômes de dépression du SNC doivent être surveillés de près chez les patients qui ont besoin de recevoir des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC en concomitance, et la dose de gabapentine ou de l'opioïde doit être réduite en conséquence.
<b>Hydrocodone</b>	EC	L'administration	On ne connaît ni le

		<p>concomitante d'une dose unique de gabapentine (125 mg à 500 mg ; N = 48) et d'hydrocodone (10 mg ; N = 50) plutôt que d'hydrocodone seule a produit une diminution dose-dépendante de la <math>C_{max}</math> et de l'ASC de l'hydrocodone. La <math>C_{max}</math> et de l'ASC de l'hydrocodone ont chuté de respectivement 2 % et 4 % après l'administration de 125 mg de gabapentine, et après l'administration de 500 mg de gabapentine, de respectivement 16 % et 22 %. L'hydrocodone (10 mg) a fait augmenter l'ASC de la gabapentine de 14 %.</p>	<p>mécanisme de cette interaction, ni l'ampleur de celle-ci lorsque les doses de gabapentine sont plus élevées.</p>
<b>Morphine</b>	EC	<p>Chez des volontaires en bonne santé (N = 12), l'administration d'une capsule de morphine à libération contrôlée de 60 mg 2 heures avant l'administration d'une capsule de gabapentine de 600 mg s'est soldée par une ASC moyenne de la gabapentine 44 % plus élevée que celle observée sans administration de</p>	<p>Comme il s'agissait d'une étude à doses uniques, on ignore l'ampleur qu'aurait cette interaction à l'état d'équilibre ou si les doses de gabapentine étaient plus élevées.</p>

		morphine. L'administration de gabapentine 2 heures après l'administration de la morphine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de cette dernière.	
<b>Naproxène</b>	EC	Chez des volontaires adultes en bonne santé (N = 18), l'administration concomitante de doses uniques de naproxène sodique en capsules (250 mg) et de gabapentine (125 mg) a fait augmenter l'absorption de la gabapentine de 12 % à 15 %. Dans cette étude, la gabapentine n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du naproxène.	La dose des deux médicaments administrés était inférieure à la dose thérapeutique de chacun d'eux. Par conséquent, on ignore l'ampleur qu'aurait cette interaction à l'état d'équilibre ou aux doses comprises dans l'ensemble de l'intervalle posologique recommandé pour l'un et l'autre médicament.
<b>Probénécide</b>	EC	Le probénécide ne modifie pas l'excrétion rénale de la gabapentine.	

Légende : C = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

### 9.5 Interactions médicament-aliments

GABAPENTIN s'administre par voie orale, avec ou sans aliments.

### 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

### 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La gabapentine pénètre d'emblée dans le cerveau et prévient les crises dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. L'effet anticonvulsivant de la gabapentine semble procéder d'un mode d'action 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 d'affinité ni pour le récepteur GABAA, ni pour le récepteur GABAB. La gabapentine ne s'est pas liée aux récepteurs GABA jusqu'à concurrence de 1000 mcM, elle n'a pas été transformée en GABA ou en un agoniste du GABA non plus, et enfin elle n'a pas inhibé la capture du GABA ni son inactivation par la GABA-transaminase. Par conséquent, contrairement aux benzodiazépines, aux barbituriques, au valproate de sodium et aux autres agents semblables, la gabapentine ne semble pas agir selon un mécanisme GABAergique connu. À des concentrations allant de 0,01 à 100 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'interaction avec les canaux sodiques ou les canaux calciques de type L des neurones, contrairement à la phénytoïne, à la carbamazépine et au valproate de sodium qui, en interagissant avec ces canaux, exercent une action stabilisatrice sur les membranes excitables. Enfin, toujours à des concentrations de 0,01 à 100 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'interaction avec les récepteurs du glutamate, de la glycine ou du *N*-méthyl-D-aspartate (NMDA), contrairement à d'autres médicaments ayant fait preuve, dans des modèles animaux, d'une activité anticonvulsivante par interaction avec ces récepteurs. Ces observations d'ordre neurophysiologique indiquent que la gabapentine a un mode d'action différent de celui des antiépileptiques d'usage courant.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) des canaux calciques dépendants du voltage. Des études d'autoradiographie ont confirmé l'existence d'un fort taux de liaison de la gabapentine dans les couches externes du cortex ainsi que dans d'autres régions de l'encéphale recevant de nombreux influx excitateurs, telles que l'hippocampe et le cervelet, régions que l'on sait être associées à l'activité épileptique. Selon des tests effectués sur un large éventail de récepteurs, la gabapentine ne se lie pas à d'autres récepteurs des neurotransmetteurs du cerveau.

Quant à savoir dans quelle mesure cette liaison de la gabapentine contribue à ses effets anticonvulsivants dans les modèles animaux et chez l'être humain, cela reste à établir.

### 10.3 Pharmacocinétique

La gabapentine ne subissant pas de métabolisme important chez l'être humain, tous ses effets pharmacologiques relèvent de la molécule mère.

Les concentrations plasmatiques de gabapentine sont proportionnelles à la dose dans l'intervalle posologique de 300 à 400 mg q8h et varient entre 1 mcg/L et 10 mcg/L. Au-dessus de cet intervalle clinique toutefois (> 600 mg q8h), elles sont moins élevées que si la

proportionnalité se maintenait. Il n'existe pas de corrélation entre les taux plasmatiques et l'efficacité.

L'administration de doses répétées n'a pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la gabapentine, si bien que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre peuvent être prédites d'après les données provenant d'une dose unique. La pharmacocinétique de la gabapentine à l'état d'équilibre est semblable chez les sujets en bonne santé et les sujets épileptiques sous traitement antiépileptique.

**Absorption :** Les concentrations plasmatiques de gabapentine s'observent dans les 2 à 3 heures qui suivent l'administration orale. La biodisponibilité absolue de la gabapentine après l'administration d'une dose de 300 mg sous forme de capsule est d'environ 59 %. L'administration de doses multiples de 300 mg et 400 mg ne modifie pas la biodisponibilité de la gabapentine.

La nourriture n'a pas d'effet ni sur la vitesse, ni sur l'ampleur de l'absorption de la gabapentine.

**Distribution :** Le taux de liaison de la gabapentine aux protéines plasmatiques est inférieur à 3 %. Après l'administration intraveineuse d'une dose de 150 mg, le volume de distribution apparent de la gabapentine s'élève à  $58 \pm 6$  L (moyenne  $\pm$  ÉT). Chez les épileptiques, les concentrations de gabapentine dans le liquide céphalorachidien équivalent à environ 20 % des concentrations plasmatiques minimales correspondantes à l'état d'équilibre.

**Métabolisme :** La gabapentine ne subit pas de métabolisme important chez l'être humain. Elle n'a aucun effet inducteur ni inhibiteur sur les oxydases hépatiques à fonction mixte intervenant dans le métabolisme des médicaments et ne perturbe pas non plus le métabolisme des antiépileptiques courants administrés en concomitance.

**Élimination :** La gabapentine est éliminée exclusivement par excrétion rénale, sans modification aucune, et peut être soustraite du plasma par hémodialyse. La constante d'élimination, la clairance plasmatique et la clairance rénale de la gabapentine sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et se situe en moyenne entre 5 et 7 heures chez les sujets dont la fonction rénale est normale.

Le [Tableau 5](#) présente un résumé des 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 q8h chez l'adulte**

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)	400 mg (N = 11)
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	4,02	5,50
t <sub>max</sub> (h)	2,7	2,1
t <sub>½</sub> (h)	5,2	6,1

ASC <sub>(0-∞)</sub> (mcg•h/mL)	24,8	33,3
Pourcentage de la dose excrété dans l'urine	s.o.	63,6

s.o. : sans objet

### Bioéquivalence des formes pharmaceutiques

Les comprimés de gabapentine de 600 mg et de 800 mg sont bioéquivalents à deux capsules de 300 mg et à deux capsules de 400 mg, respectivement. Le tableau ci-dessous présente les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux permutations au cours de laquelle des sujets à jeun ont reçu une dose unique de gabapentine dans le cadre d'une comparaison entre l'administration d'un comprimé de 600 mg et l'administration de deux capsules de 300 mg.

**Tableau 6 – Résumé des données de l'étude de biodisponibilité comparative croisée comparant les comprimés de gabapentine (1 x 600 mg) avec les capsules (2 x 300 mg)**

Paramètre	Comprimés de 600 mg (1 x 600 mg)		Capsules de 300 mg (2 x 300 mg)		Rapport des moyennes géométriques (%)
	Moyenne arithmétique (% CV)	Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique (% CV)	Moyenne géométrique	
	Valeurs moyennes, d'après les données mesurées				
ASC <sub>T</sub> (mcg•h/mL)	51,3 (31,8)	48,9	46,8 (28,4)	45,2	108
ASC <sub>i</sub> (mcg•h/mL)	52,5 (30,2)	50,4	47,7 (27,1)	46,1	109
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	4,94 (30,9)	4,71	4,48 (25,9)	4,35	108
t <sub>max</sub> (h)	3,2 (27,3)	—	3,5 (34,1)	—	—
t <sub>1/2</sub> (h)	15,6 (88,2)	—	15,4 (90,5)	—	—

### Populations et cas particulier

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

**Personnes âgées :** La clairance orale apparente (CL/F) 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. La clairance rénale (CL<sub>r</sub>) diminue elle aussi avec l'âge, mais cette situation peut s'expliquer en grande partie par la diminution simultanée de la fonction rénale. Une réduction de la dose de gabapentine peut être nécessaire chez les patients dont la fonction

rénale est compromise en raison de l'âge (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Populations et cas particuliers](#)).

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

**Insuffisance hépatique** : Étant donné que la gabapentine ne subit pas de métabolisme important chez l'être humain, aucune étude n'a été menée chez les insuffisants hépatiques.

**Insuffisance rénale** : La clairance de la gabapentine diminue de façon marquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, aussi un ajustement posologique est-il nécessaire (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Populations et cas particuliers](#)).

**Hémodialyse** : Dans une étude menée chez des sujets anuriques (N = 11), la demi-vie d'élimination apparente de la gabapentine, d'environ 132 heures les jours sans dialyse, a chuté à 3,8 heures les jours de dialyse. L'hémodialyse a donc un effet important sur l'élimination de la gabapentine chez les sujets souffrant d'anurie.

La posologie doit être ajustée chez les patients sous hémodialyse (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Populations et cas particuliers](#)).

## 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons à la température ambiante (15 °C – 30 °C).

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit pharmaceutique n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

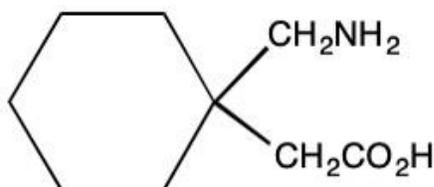
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Gabapentine

Dénomination systématique : Acide 1-(aminométhyl)-cyclohexaneacétique

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline de couleur blanche ou presque, assez soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol (96 %) et pratiquement insoluble dans le chlorure de méthylène. Se dissout dans les acides dilués et dans les solutions diluées d'hydroxydes alcalins.  $pK_{a1} = 3,68$  ;  $pK_{a2} = 10,70$

## 14 ESSAIS CLINIQUES

Lors d'essais contrôlés par 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, des crises partielles complexes et des crises tonico-cloniques secondairement généralisées. Une analyse plus approfondie des données a indiqué qu'elle était plus efficace contre les crises partielles complexes et les crises tonico-cloniques secondairement généralisées que contre les crises de n'importe quel autre type. Les posologies s'échelonnaient entre 900 et 1800 mg/jour, la dose médiane étant de 1200 mg/jour.

Des études au long cours (jusqu'à 18 mois) ouvertes non contrôlées menées chez des patients présentant une pharmacorésistance ont montré que l'administration de doses allant jusqu'à 3600 mg/jour n'entraînait rien d'anormal quant au type et à la fréquence des effets indésirables.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de gabapentine de 400 mg —GABAPENTIN (Teva Canada Limitée) et NEURONTIN<sup>MD</sup> (Upjohn EESV) — mesurés lors d'une étude de bioéquivalence croisée à répartition aléatoire, à double insu et à deux permutations, au cours de laquelle 38 adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun ont reçu une dose unique (1 x 400 mg). Le tableau ci-dessous présente un résumé des données de biodisponibilité.

#### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Gabapentine (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	35315,2 36505,7 (25,3)	35999,3 37504,7 (27,9)	97,8	93,0 – 102,8
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	36368,3 37539,0 (24,8)	37115,2 38574,8 (27,2)	97,7	93,1 – 102,4
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3466,8 3566,3 (23,9)	3571,3 3694,4 (25,1)	97,1	92,3 – 102,2

Gabapentine (1 x 400 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre	Produit testé <sup>1</sup>	Produit de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
t <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,1 (1,0 – 5,5)	3,2 (1,0 – 5,5)		
t <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	6,2 (14,6)	6,20 (12,8)		

<sup>1</sup> Capsules GABAPENTIN (gabapentine) de 400 mg (Teva Canada Limitée).

<sup>2</sup> Capsules NEURONTIN (gabapentine) de 400 mg (Upjohn EESV, Pays-Bas).

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicité aiguë :** La gabapentine s'est révélée très peu toxique chez les rongeurs et les singes. Aucun décès n'est survenu chez des souris adultes et des souriceaux de 3 semaines et, comme elles se sont avérées supérieures à 8000, 2000 et 4000 mg/kg par les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée respectivement, les doses létales médianes (DL<sub>50</sub>) n'ont pu être déterminées. Chez des rats adultes et des ratons de 3 semaines, les DL<sub>50</sub> observées après l'administration d'une dose orale et d'une dose intraveineuse uniques se sont élevées à plus de 8000 et 2000 mg/kg respectivement. Aucun signe de toxicité n'a été observé chez des singes ayant reçu une dose orale unique pouvant aller jusqu'à 1250 mg/kg.

**Toxicité chronique :** Toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien, singe) ont bien toléré l'administration de doses orales multiples de gabapentine. Une diminution du gain pondéral a été observée chez le rat, et chez le chien, ce furent une hypoactivité, des vomissements et de la salivation. Du reste, une modification de la consistance des selles a été notée chez tous les animaux, sauf chez la souris. L'augmentation du poids des reins observée chez les rats mâles était en corrélation avec l'accumulation de gouttelettes hyalines dans l'épithélium du tube proximal. Aucune modification rénale n'a été observée chez les femelles. Une augmentation réversible du poids du foie a été observée chez les rats ayant reçu des doses de gabapentine de 3000 mg/kg pendant 13 semaines ou de 1500 mg/kg pendant 26 semaines, ainsi que chez les chiens ayant reçu 2000 mg/kg pendant 6 mois. Aucun signe d'altération pathologique n'a été observé chez les souris ayant reçu jusqu'à 2000 mg/kg de gabapentine pendant 13 semaines, ni chez les singes auxquels jusqu'à 500 mg/kg ont été administrés pendant 52 semaines.

Chez le rat, les concentrations plasmatiques de gabapentine augmentent avec la dose, mais entre 2000 et 3000 mg/kg, la hausse n'est pas proportionnelle à la dose ; cela laisse donc croire que l'absorption est saturable aux doses élevées.

**Génotoxicité** : La gabapentine n'a pas de potentiel génotoxique. Elle n'a pas eu d'effet mutagène dans le test d'Ames avec incorporation sur plaque, ni dans le locus HGPRT de cellules de mammifères, en présence ou en l'absence d'activation métabolique. La gabapentine n'a pas provoqué d'aberrations chromosomiques structurales ni *in vivo* ni *in vitro* dans les cellules de mammifères, et elle n'a pas induit la formation de micronoyaux dans la moelle osseuse du hamster.

**Carcinogénicité** : Pendant 2 ans, des souris et des rats ont reçu de la gabapentine à même leur alimentation, à des doses de 200, 600 et 2000 mg/kg dans le cas des premières, et de 250, 1000 et 2000 mg/kg dans le cas des seconds. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs à cellules acineuses du pancréas a été observée chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée, mais non chez les femelles ni chez les souris des deux sexes. Chez les rats ayant reçu 2000 mg/kg, les concentrations plasmatiques de pointe et l'aire sous la courbe étaient respectivement 20 et 14 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques auxquelles donne lieu l'administration de 1200 mg/jour et de 2400 mg/jour chez l'être humain.

Les tumeurs des cellules acineuses du pancréas sont peu malignes chez le rat ; elles n'ont pas eu d'effet négatif sur la survie, n'ont pas donné de métastases et n'ont pas envahi les tissus voisins. En outre, elles étaient semblables à celles observées chez les animaux témoins. On a également observé que, chez cet animal, les concentrations de gabapentine sont plus élevées dans le pancréas que dans le plasma, ce qui n'est pas le cas chez les singes. Cette différence pourrait expliquer les effets propres à l'espèce.

Étant donné que les caractéristiques biologiques des tumeurs observées chez le rat diffèrent de celles observées chez l'être humain, le rapport entre les tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez le rat mâle et le risque de cancer chez l'être humain n'est pas clair. En effet chez celui-ci, 90 % des cancers primitifs du pancréas exocrine sont des carcinomes canaux alors que chez le rat, les principales tumeurs du pancréas exocrine sont des adénomes à cellules acineuses. Chez l'être humain, les néoplasmes pancréatiques se seront déjà propagés localement et à distance au moment du diagnostic ; des métastases se forment dans 67 % des cas et, après le diagnostic, la survie est de 2 à 6 mois. Au contraire, chez les rats mâles ayant reçu de la gabapentine, les tumeurs à cellules acineuses du pancréas n'ont pas engendré de métastases, n'ont pas envahi les tissus voisins et n'ont pas affecté la survie.

### **Toxicologie relative à la reproduction et au développement**

Aucun effet indésirable sur la fertilité, l'intervalle précoïtal, le taux de gestation, la durée de la gestation, l'accouchement, le soin des rejetons ou l'allaitement n'a été observé chez des rats ayant reçu, à même leur nourriture, des doses de gabapentine allant jusqu'à 2000 mg/kg (soit,

en mg/m<sup>2</sup>, environ 5 fois la dose maximale quotidienne chez l'être humain) lors d'une étude sur la fertilité et la reproduction générale.

La gabapentine n'a pas entraîné davantage de malformations chez les petits de souris, de rats ou de lapins ayant reçu des doses jusqu'à 50, 30 et 25 fois supérieures, respectivement, à la dose quotidienne de 3600 mg utilisée chez l'être humain (soit, en mg/m<sup>2</sup>, environ 4, 5 et 8 fois la dose quotidienne chez l'être humain, respectivement) que chez les animaux des groupes témoins.

Une toxicité embryofœtale (augmentation de la fréquence de variations du squelette) a été observée aux doses de 1000 et de 3000 mg/kg/jour (17 et 50 fois, respectivement, la dose quotidienne de 3600 mg employée chez l'être humain, soit 1,3 et 4 fois en mg/m<sup>2</sup>) chez les rejets de souris ayant reçu des doses orales de gabapentine (500, 1000 ou 3000 mg/kg/jour) durant la période d'organogenèse. La dose sans effet toxique sur le développement embryofœtal des souris s'est établie à 500 mg/kg/jour (soit 8 fois la dose quotidienne de 3600 mg employée chez l'être humain ou 0,7 fois en mg/m<sup>2</sup>).

Des effets indésirables (augmentation de la fréquence d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose) sur le développement des rejets de rates ayant reçu des doses orales de gabapentine durant la grossesse ont été observés à toutes les doses dans des études au cours desquelles les animaux ont reçu 500 à 2000 mg/kg/jour par voie orale. La plus faible dose évaluée correspond à peu près, en mg/m<sup>2</sup>, à la DMRH.

Une augmentation de la mortalité embryofœtale a été observée à toutes les doses de gabapentine (60, 300 et 1500 mg/kg) à la suite du traitement de lapines gravides durant la période d'organogenèse. La plus faible dose évaluée est inférieure, en mg/m<sup>2</sup>, à la DMRH.

Dans une étude ayant fait l'objet d'une publication, l'injection intrapéritonéale de 400 mg/kg/jour de gabapentine à des souriceaux lors de leur première semaine de vie (période de synaptogenèse correspondant, chez les rongeurs, au dernier trimestre de la grossesse chez l'être humain) a causé une diminution marquée de la formation de synapses dans le cerveau de souris intactes et la formation de synapses anormales dans un modèle murin de rétablissement des connexions synaptiques. Il a été montré *in vitro* que la gabapentine perturbe l'activité de la sous-unité  $\alpha 2\delta$  des canaux calciques dépendants du voltage. On ignore la portée clinique de ces observations.

## 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de NEURONTIN<sup>MD</sup> (capsules dosées à 100 mg, 200 mg et 300 mg ; comprimés dosés à 600 mg et de 800 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 275525, BGP Pharma ULC (16 octobre 2023).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE**

### **Pr GABAPENTIN**

#### **Capsules de gabapentine**

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **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 **GABAPENTIN**.

#### **Mises en garde et précautions importantes**

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

#### **À quoi GABAPENTIN sert-il ?**

GABAPENTIN est un agent qui s'emploie avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie chez les adultes.

#### **Comment GABAPENTIN agit-il ?**

GABAPENTIN appartient à la famille de médicaments appelés *antiépileptiques*. Son action sur le cerveau aide à réduire la fréquence des crises chez les patients qui souffrent d'épilepsie.

#### **Quels sont les ingrédients de GABAPENTIN ?**

Ingrédient médicamenteux : Gabapentine

Ingrédients non médicinaux :

Capsules GABAPENTIN : Amidon de maïs, mannitol et talc. L'enveloppe des capsules contient les substances suivantes : dioxyde de titane, encre blanche (100 mg), encre noire (100 mg, 300 mg et 400 mg), gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.

#### **GABAPENTIN est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Capsules de 100 mg, 300 mg et 400 mg

#### **Vous ne devez pas prendre GABAPENTIN si :**

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

**Avant de prendre 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 avez des crises d'absence (perte soudaine de conscience au cours de laquelle le regard se fige pendant quelques secondes) ;
- avez des problèmes respiratoires ou une maladie pulmonaire ;
- avez des problèmes rénaux ;
- êtes enceinte, croyez l'être ou songez à le devenir ;
- allaitez ou avez l'intention de le faire. Comme on ne peut faire les deux en même temps, vous devrez décider avec votre professionnel de la santé si vous prendrez GABAPENTIN ou allaiterez.
- avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie ;
- avez des antécédents de troubles psychiatriques ;
- consommez de l'alcool de façon régulière ;
- avez 65 ans ou plus ;
- devez conduire ou exécuter des tâches dangereuses en raison de votre travail.

#### **Autres mises en garde pertinentes**

**Interruption du traitement :** NE CESSEZ PAS de prendre GABAPENTIN du jour au lendemain sans d'abord en parler à votre professionnel de la santé, car :

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

L'arrêt du traitement doit se faire de manière graduelle, après discussion avec votre professionnel de la santé.

**Dépendance/Tolérance :** Des cas d'abus du médicament, d'usage détourné, d'assuétude, de dépendance physique et de symptômes de sevrage ont été signalés même si GABAPENTIN avait été pris conformément aux directives. Par conséquent, votre professionnel de la santé vous suivra pendant votre traitement. Si vous n'utilisez pas GABAPENTIN conformément aux instructions que l'on vous a données, ou si vous ressentez un besoin irrésistible d'en prendre, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

**Grossesse :** La prise de GABAPENTIN durant le premier trimestre de la grossesse peut entraîner un risque de malformations congénitales importantes chez le futur bébé. Ne prenez pas GABAPENTIN si vous êtes enceinte (ou croyez l'être), sauf sur avis de votre professionnel de la santé. Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par GABAPENTIN. Si vous planifiez une grossesse, mentionnez-le à votre professionnel de la santé avant de prendre GABAPENTIN.

**Registre des grossesses :** Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par GABAPENTIN, discutez avec votre médecin de l'inscription au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. L'objectif de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des antiépileptiques durant la grossesse. Pour vous y inscrire, composez le 1-888-233-2334. Pour en apprendre davantage au sujet de ce registre, rendez-vous au [www.aedpregnancyregistry.org](http://www.aedpregnancyregistry.org).

**Réactions cutanées graves :** De très rares cas de réactions cutanées graves ou potentiellement mortelles ont été signalés, tels le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, l'érythème polymorphe et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Ces réactions peuvent s'accompagner des symptômes suivants :

- Fièvre
- Éruption cutanée grave
- Enflure des ganglions lymphatiques
- Sensation d'être grippé
- Formation d'ampoules et desquamation de la peau pouvant apparaître à l'intérieur ou autour de la bouche, 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
- Envies moins fréquentes d'uriner, diminution de la quantité d'urine

**Idées et comportement suicidaires :** On a signalé que certains antiépileptiques, comme GABAPENTIN, peuvent entraîner des idées autodestructrices ou suicidaires. S'il arrivait à un moment donné que vous ayez de telles idées, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Il pourrait être utile d'informer un parent ou un ami proche de ce que vous ressentez et de leur demander de vous avertir s'ils constatent des changements dans votre comportement.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines :** Si votre épilepsie n'est pas maîtrisée, ne conduisez pas du tout. GABAPENTIN peut provoquer des étourdissements ou de la somnolence. Avant de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer des activités dangereuses, attendez de voir comment vous réagissez à 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** GABAPENTIN avec des opioïdes, de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites), car cela pourrait causer une somnolence prononcée, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

**Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec GABAPENTIN :**

- Antiacides à base d'aluminium et de magnésium.

**Utilisation de GABAPENTIN**

- Prenez GABAPENTIN en respectant scrupuleusement les instructions de votre professionnel de la santé.
- NE MODIFIEZ PAS votre dose, sauf sur avis de votre professionnel de la santé.
- NE CESSEZ PAS de prendre GABAPENTIN du jour au lendemain, car la fréquence de vos crises pourrait augmenter.
- Vous pouvez prendre GABAPENTIN avec des aliments ou non.

**Dose habituelle**

Votre professionnel de la santé établira la dose de GABAPENTIN qui vous convient le mieux et pourrait ensuite l'augmenter ou la diminuer, en fonction de votre réponse au traitement.

**Surdosage**

Les signes d'un surdosage peuvent comprendre les manifestations suivantes : 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 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 avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf s'il reste moins de 4 heures avant la suivante. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée, puis poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne laissez pas s'écouler plus de 12 heures entre deux doses, sans quoi vos crises pourraient augmenter. Si cela arrive, consultez votre professionnel de la santé le plus tôt possible.

**Effets secondaires possibles de GABAPENTIN**

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de 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 (mouvement saccadé des yeux)
- Tremblements
- Nausées
- Vomissements
- Augmentation du volume des seins (chez les hommes et chez les femmes)

Si vos crises s'aggravent, appelez votre professionnel de la santé immédiatement.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/Effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Œdème</b> : Enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et chevilles, du visage ou des voies respiratoires.		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
<b>Angine de poitrine</b> (douleur à la poitrine) : Sensation de malaise dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents, douleur ou pression touchant la poitrine.		✓	

<b>Modifications du comportement ou de l'humeur :</b> Agitation (y compris les comportements agressifs ou l'hostilité), jeu compulsif, achats compulsifs, modifications de la libido ou de l'activité sexuelle, consommation accrue de nourriture.		✓	
<b>Hallucinations :</b> Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.			✓
<b>Palpitations :</b> Battements cardiaques rapides, impression que le cœur s'emballe.		✓	
<b>Incontinence urinaire :</b> Émission involontaire d'urine.		✓	
<b>Jaunisse :</b> Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps.		✓	
<b>Dépression respiratoire</b> (aussi appelée <i>hypoventilation</i> ) : Respiration lente, superficielle ou faible, bleuissement des lèvres, des doigts ou des orteils, confusion, maux de tête.			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation de muscle endommagé) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (de couleur thé).		✓	
<b>Crises épileptiques</b> (convulsions) : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance.		✓	
<b>Idées ou gestes suicidaires</b>		✓	
<b>Syncope</b> (évanouissement) : Perte de connaissance temporaire due à une chute soudaine de la pression sanguine.		✓	
<b>Acouphène</b> (problèmes d'audition) : Tintement,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et
bourdonnement, cliquetis ou sifflement dans les oreilles.		
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>		
<b>Fluctuations de la glycémie</b> (chez les diabétiques) : Polydipsie (augmentation de la soif), pollakiurie (besoin fréquent d'uriner), maux de tête, confusion, manque d'énergie.		✓
<b>Confusion</b>		✓
<b>Hyperglycémie</b> (taux de sucre élevé dans le sang) : Polydipsie (augmentation de la soif), pollakiurie (besoin fréquent d'uriner), sécheresse cutanée, maux de tête, vue brouillée et fatigue.		✓
<b>Hypoglycémie</b> (faible taux de sucre dans le sang) : Polydipsie (augmentation de la soif), pollakiurie (besoin fréquent d'uriner), faim, nausées et étourdissements, battements cardiaques rapides, picotements, tremblements, nervosité, transpiration, manque d'énergie.		✓
<b>Hyponatrémie</b> (faible taux de sodium dans le sang) : Léthargie, confusion, secousses musculaires ou aggravation des convulsions.		✓
<b>Réactions cutanées graves :</b> Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation d'être grippé, formation d'ampoules et desquamation de la peau pouvant apparaître à l'intérieur ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et
généitaux, 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, envies moins fréquentes d'uriner, diminution de la quantité d'urine.			
<b>Insomnie</b>		✓	

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 à Santé Canada 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

- Conserver les flacons à la température ambiante (15 °C à 30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour de plus amples renseignements au sujet de GABAPENTIN :

- Communiquez 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](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

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

Dernière révision : 7 juin 2024