

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Prpms-GABAPENTIN**

Capsules de gabapentine, norme maison 100 mg, 300 mg et 400 mg

Comprimés de gabapentine, USP 600 mg et 800 mg

Antiépileptique

PHARMASCIENCE INC.  
6111 Ave. Royalmount, Suite 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision :  
17 mai 2018

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle : 215700

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	16
SURDOSAGE.....	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	27
TOXICOLOGIE.....	28
RÉFÉRENCES.....	31
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>33</b>

## **Pr pms-GABAPENTIN**

Capsules de gabapentine, norme maison 100 mg, 300 mg et 400 mg

Comprimés de gabapentine, USP 600 mg et 800 mg

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

### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Capsules dosées à 100 mg, à 300 mg et à 400 mg	Amidon de maïs, Lactose anhydre et Talc. L'enveloppe des capsules contient du Dioxyde de titane, de la Gélatine, de l'Oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg) et de l'Oxyde de fer rouge (400 mg).
Orale	Comprimés dosés à 600 mg et à 800 mg	Alcool polyvinyle, Cellulose Microcristalline, Copovidone, Glycolate d'Amidon sodique, Polysorbate 80, Polyéthylèneglycol, Stéarate de magnésium et Talc.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

#### **Adultes**

pms-GABAPENTIN (gabapentine) est indiqué comme traitement adjvant chez les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé de façon satisfaisante par la thérapeutique classique.

#### **Gériatrie (> 65 ans)**

Aucune étude systématique n'a été réalisée chez les personnes âgées (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

#### **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'efficacité et l'innocuité chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

## **CONTRE-INDICATIONS**

### **Hypersensibilité**

pms-GABAPENTIN (gabapentine) est contre-indiqué chez les patients ayant montré des signes d'hypersensibilité au principe actif du médicament ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de celui-ci.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

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

### **Arrêt du traitement par pms-GABAPENTIN**

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

### **Facultés mentales**

Les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses. Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. On doit avertir les patients de s'abstenir d'activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient certains que pms-GABAPENTIN ne provoque pas chez eux d'effets indésirables.

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

#### **Dépression respiratoire**

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

## **Administration avec des opioïdes**

L'administration concomitante d'opioïdes et de pms-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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Chez les patients qui doivent être traités de façon concomitante par des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC, il faut surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme traduisant une dépression du SNC et, le cas échéant, réduire la dose de gabapentine ou d'opioïdes en conséquence (*voir aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

## **Carcinogenèse et mutagenèse**

Au cours des études de carcinogenèse, l'administration de gabapentine à une dose de 2 000 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations plasmatiques 14 fois supérieures à celles que produit chez l'humain une dose de 2 400 mg/jour, a été associée à une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris. On ne sait pas quel rapport existe entre ces tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles et les risques chez les humains, d'autant moins que chez ces derniers, les cancers du pancréas prépondérants sont des tumeurs du canal excréteur et non pas des cellules acineuses (*voir TOXICOLOGIE, Carcinogenèse et mutagenèse*).

## **Dépendance/tolérance**

Le risque d'abus et d'accoutumance n'a pas été évalué chez l'humain. Des cas d'abus de la gabapentine et d'accoutumance à ce médicament ont été enregistrés dans la base de données de pharmacovigilance. Il s'agissait de patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et suivant des indications non approuvées. La plupart d'entre eux avaient des antécédents de polytoxicomanie ou avaient pris la gabapentine pour atténuer les symptômes de sevrage liés à l'abandon d'autres substances. Comme avec tout autre médicament agissant sur le SNC, le médecin traitant doit vérifier soigneusement la présence d'antécédents de toxicomanie et, le cas échéant, surveiller étroitement l'apparition de signes d'emploi abusif ou d'usage détourné de pms-GABAPENTIN (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose par le patient lui-même et comportement témoignant d'une quête de médicament).

De rares cas de symptômes de sevrage survenus peu après l'arrêt du traitement chez des patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et suivant des indications non approuvées ont été signalés après la commercialisation. Ces symptômes (agitation, désorientation et confusion), qui s'étaient manifestés après une soudaine interruption du traitement, ont disparu après la reprise de celui-ci. La plupart des patients concernés avaient des antécédents de polytoxicomanie ou avaient pris la gabapentine pour atténuer les symptômes de sevrage liés à l'abandon d'autres substances.

## **Hypersensibilité**

### **Réactions cutanées graves**

On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythème polymorphe chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit. En présence de signes et symptômes évocateurs de ces affections, il faut interrompre immédiatement le traitement par la gabapentine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation*).

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions systémiques et des cas d'urticaire et d'œdème angioneurotique, chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation*).

### **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)**

Des réactions d'hypersensibilité systémiques sévères, voire mortelles, comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, ont été signalées chez des patients traités par des antiépileptiques, y compris la gabapentine.

Il importe de souligner que les premiers signes d'hypersensibilité, comme la fièvre ou une lymphadénopathie, peuvent être présents même si aucune éruption cutanée n'est apparente. En présence de tels signes ou symptômes, il faut évaluer immédiatement l'état du patient. Si l'examen étiologique ne révèle aucune autre cause possible, il faut mettre fin à l'administration de gabapentine.

Avant la mise en route d'un traitement par la gabapentine, il faut expliquer au patient que l'apparition d'une éruption cutanée ou d'autres signes et symptômes d'hypersensibilité, comme la fièvre ou une lymphadénopathie, peut être annonciatrice d'une manifestation indésirable grave et qu'il faut en informer un médecin sans tarder.

### **Anaphylaxie**

La gabapentine peut causer des réactions anaphylactiques. Dans les cas signalés, les signes et les symptômes comprenaient la difficulté à respirer, l'enflure des lèvres, de la gorge et de la langue, et l'hypotension ayant nécessité un traitement d'urgence. Il faut aviser les patients de cesser leur traitement par la gabapentine et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent des signes ou des symptômes d'anaphylaxie.

## **Neurologique**

Le traitement par la gabapentine a entraîné des étourdissements et de la somnolence, ce qui pourrait accroître le risque de blessure accidentelle (chute). On a également rapporté, après la commercialisation, des cas d'agitation, de confusion, de perte de connaissance et d'altération mentale. Par conséquent, il faut prévenir les patients d'agir avec prudence jusqu'à ce qu'ils connaissent bien les effets possibles de ce médicament (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Populations particulières*).

## **Psychiatriques**

### **Idées et comportements suicidaires**

Des idées et des comportements suicidaires ont déjà été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants pour diverses indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque raison que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. Il faut avertir les patients (et leurs aidants) de consulter un médecin s'ils commencent à avoir des idées ou des comportements suicidaires.

Une méta-analyse de la FDA regroupant un certain nombre d'essais comparatifs avec placebo menés avec répartition aléatoire, où des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications, a montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On n'en connaît pas la raison.

Au total, 43 892 patients ont participé aux études comparatives avec placebo incluses dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et dans la majorité de ces cas, le médicament était administré (anticonvulsivant ou placebo) en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont reçu l'anticonvulsivant ou un placebo avec d'autres médicaments contre l'épilepsie (les patients des deux groupes de traitement ont donc reçu un ou plusieurs anticonvulsivants). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants contre 0,24 % chez les patients sous placebo) se rapporte en grande partie à des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de cette méta-analyse ne permet pas d'évaluer le risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prenaient des anticonvulsivants, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude et que la prise d'autres anticonvulsivants par les patients des deux groupes est un facteur confondant qui complique la comparaison avec le placebo.

### ***Populations particulières***

#### **Femmes enceintes**

D'après des données obtenues chez l'animal, la gabapentine peut être dangereuse pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction). Lors d'études non cliniques menées sur des souris, des rats et des lapins, la gabapentine s'est avérée毒ique 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 3 600 mg/jour, calculées en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

## **Pouvoir tératogène**

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

## **Registre de grossesses**

Les médecins sont invités à encourager les patientes traitées par la gabapentine à s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry* si elles deviennent enceintes. Pour s'y inscrire, les patientes doivent elles-mêmes composer le numéro de téléphone sans frais 1-888-233-2334. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

## **Femmes qui allaient**

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 pms-GABAPENTIN, en tenant compte des bienfaits du médicament pour la mère.

## **Pédiatrie (< 18 ans)**

L'efficacité et l'innocuité de la gabapentine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

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 1 200 mg/jour, la fréquence des effets indésirables dans ce groupe de patients était semblable à celle qu'on a observée chez les sujets plus âgés.

Au cours d'essais cliniques comparatifs menés auprès de patients âgés de 3 à 12 ans (N = 323), des effets indésirables de nature psychiatrique (libilité 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.

## **Gériatrie (> 65 ans)**

Aucune étude systématique n'a été réalisée chez les personnes âgées. Les effets indésirables signalés chez 59 sujets âgés de plus de 65 ans et traités par la gabapentine ne sont pas différents de ceux qu'on a observés chez des patients plus jeunes. La petite taille de l'échantillon étudié et la durée restreinte d'exposition des sujets au médicament ne permettent pas de tirer des conclusions

en ce qui a trait à l'influence de l'âge sur le type et la fréquence des effets indésirables associés à la gabapentine.

La gabapentine étant principalement éliminé par voie urinaire, un réglage posologique peut s'avérer nécessaire chez les patients âgés, en raison de la diminution de leur fonction rénale (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Les données des essais cliniques n'indiquent pas la nécessité de surveiller systématiquement les paramètres de biologie clinique, pour être sûr de l'innocuité du traitement par la gabapentine. On peut employer ce médicament en association avec d'autres antiépileptiques d'usage courant, sans craindre de modifier les concentrations sanguines de la gabapentine ou de ces antiépileptiques.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables au médicament**

#### **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 1).

#### **Effets indésirables ayant mené à l'arrêt du traitement**

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

### **Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques**

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

#### **Fréquence 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, 1 200 ou 1 800 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 1.

**Tableau 1 : 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)**

	<b>GABAPENTINE<sup>a</sup> n = 543 (%)</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n = 378 (%)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Fatigue	11,0	5,0
Prise de poids	2,9	1,6
Dorsalgie	1,8	0,5
Edème périphérique	1,7	0,5
<b>Système 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 cloniques	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>		
Excoriations	1,3	0,0
Prurit	1,3	0,5
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Impuissance	1,5	1,1

	<b>GABAPENTINE<sup>a</sup> n = 543 (%)</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> n = 378 (%)</b>
<b>Organes sensoriels</b>		
Diplopie	5,9	1,9
Amblyopie	4,2	1,1
<b>Anomalies des résultats de laboratoire</b>		
Diminution du nombre de globules blancs	1,1	0,5

<sup>a</sup> 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 déterminés au cours du traitement**

Parmi les effets indésirables observés chez les patients traités par la gabapentine, la somnolence et l'ataxie semblaient liées à la dose. Chez 54 sujets faisant partie d'un des essais comparatifs et traités par 1 800 mg/jour de gabapentine, la fréquence de certains effets indésirables – le nystagmus (20,4 %), les tremblements (14,8 %), la rhinite (13 %), l'œdème périphérique (7,4 %), les troubles de la coordination, la dépression et la myalgie (5,6 % pour chacune) – a été environ 2 fois plus élevée que chez les 489 sujets de plusieurs autres essais comparatifs traités par des doses quotidiennes de 600 à 1 200 mg. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée et avaient une durée médiane de 2 semaines.

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

### **Autres effets indésirables déterminés dans l'ensemble des essais cliniques**

Les effets indésirables s'étant produits chez au moins 1 % des 2 074 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 2 074 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 1, de ceux qui sont trop généraux pour être informatifs et de ceux qu'on ne peut pas raisonnablement associer au médicament.

Les manifestations indésirables sont classées par appareil ou système et énumérées par ordre décroissant de fréquence, selon les définitions suivantes : les manifestations fréquentes sont survenues chez au moins 1 patient sur 100, les manifestations peu fréquentes, chez 1 patient sur 100 à 1 patient sur 1 000, et les manifestations rares, chez moins de 1 patient sur 1 000.

### **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.

## **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.

## **Digestif**

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

## **Endocrinien**

*rare* : hyperthyroïdie, hypothyroïdie, goitre, hypoestrogénie, insuffisance ovarienne, epididymite, enflure des testicules et apparence cushingoïde.

## **Hématopoïétique et lymphatique**

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

## **Appareil locomoteur**

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

## **Système nerveux**

*fréquentes* : vertiges, hyperkinésie, paresthésie, diminution ou abolition des réflexes, augmentation des réflexes, anxiété, hostilité; *peu fréquentes* : tumeurs du SNC, syncope, rêves anormaux, aphasic, hypoesthésie, hémorragie intracrânienne, hypotonie, dysesthésie, parésie, dystonie, hémiplégie, paralysie faciale, stupeur, dysfonctionnement cérébelleux, signe de Babinski, diminution de la sensibilité posturale, hématome sous-dural, apathie, hallucinations, baisse ou perte de la libido, agitation, paranoïa, dépersonnalisation, euphorie, sensation d'ivresse, impression d'avoir pris un stupéfiant, tentative de suicide, psychose; *rare* : 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, hysterie, 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.

## **Peau et annexes cutanées**

*peu fréquentes* : alopecie, eczéma, sécheresse de la peau, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès; *rare*s : 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 génito-urinaire**

*peu fréquentes* : hématurie, dysurie, pollakiurie, cystite, rétention urinaire, incontinence urinaire, hémorragie vaginale, aménorrhée, dysménorrhée, ménorragie, cancer du sein, frigidité, troubles de l'éjaculation; *rare*s : douleur rénale, leucorrhée, prurit génital, calcul rénal, insuffisance rénale aiguë, anurie, glycosurie, syndrome néphrotique, nycturie, pyurie, urgence mictionnelle, douleur vaginale, douleur aux seins et douleur aux testicules.

## **Organes sensoriels**

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

## **Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

On a signalé, chez des patients épileptiques, des cas de mort subite inexpliquée pour lesquels le rapport causal avec le traitement par la gabapentine n'a pas été établi.

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, et qui pourraient n'avoir aucun rapport causal avec la gabapentine, sont les suivants : agitation, réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, hausse du taux sanguin de créatine kinase, anomalie de la glycémie, toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux, chute, gynécomastie, dysfonctionnement hépatique, hépatite, hépatite cholestastique, hépatite fulminante, hyperglycémie, hypoglycémie, hypersensibilité, hyponatrémie, ictere, perte de connaissance, pancréatite, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, rhabdomyolyse, dysfonction sexuelle (incluant modifications de la libido, troubles de l'éjaculation et anorgasmie), syndrome de Stevens-Johnson.

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Apercu**

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 3 600 mg/jour). La gabapentine n'est pas un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Aux concentrations plasmatiques associées à des doses pouvant atteindre 3 600 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 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Antiépileptiques*). 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 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*). 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.

### **Interactions médicament-médicament**

Les données relatives aux interactions médicamenteuses décrites dans la présente section ont été recueillies lors d'études menées chez des adultes sains et des patients adultes souffrant d'épilepsie.

#### **Antiépileptiques**

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

#### **Hydrocodone**

L'administration concomitante de doses uniques de gabapentine (de 125 à 500 mg; N = 48) et d'hydrocodone (10 mg; N = 50) s'est traduite par une diminution proportionnelle à la dose de la  $C_{max}$  et de l'ASC de l'hydrocodone, par comparaison 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. On ne connaît pas le mécanisme à l'origine de cette interaction. L'hydrocodone a fait augmenter de 14 % l'ASC de la gabapentine. On ne connaît pas l'importance de l'interaction avec des doses plus élevées de gabapentine.

### **Morphine**

Selon un article de la littérature médicale, 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. Lors de cette étude, 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**

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**

L'administration concomitante de gabapentine et du contraceptif oral norethindrone n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la noréthindrone ou de l'éthinylestradiol à l'état d'équilibre.

### **Antiacides**

L'administration concomitante de gabapentine et d'un antiacide à base d'aluminium et de magnésium fait baisser la biodisponibilité de la gabapentine dans une proportion allant jusqu'à 20 %. Bien qu'on ne sache pas si une telle diminution peut avoir quelque conséquence sur le plan clinique, il n'est pas recommandé d'administrer ce genre d'antiacide en même temps que la gabapentine.

### **Cimétidine**

Lorsque la gabapentine est administrée en même temps que la cimétidine, on observe une légère diminution de l'excrétion rénale de la gabapentine qui ne semble pas porter à conséquence sur le plan clinique. L'effet de la gabapentine sur la cimétidine n'a pas été évalué.

### **Probénécide**

Le probénécide ne modifie pas l'excrétion rénale de la gabapentine.

### **Interactions médicament-aliment**

pms-GABAPENTIN est pris par voie orale, avec ou sans aliments.

## **Interactions médicament-herbe médicinale**

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base d'herbes médicinales.

## **Effets au médicament sur les essais 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<sup>MD</sup> d'Ames, dans des cas où l'on avait ajouté de la gabapentine ou un placebo à d'autres anticonvulsivants.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

#### **Adultes**

pms-GABAPENTIN (gabapentine) est pris par voie orale, avec ou sans aliments.

#### **Dose initiale**

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

#### **Posologie**

Selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit, cette dose peut être portée à un maximum de 1 800 mg/jour, administrés à raison de 3 prises par jour en capsules dosées à 300 ou à 400 mg ou en comprimés dosés à 600 ou à 800 mg. Lors d'études cliniques à long terme, menées sans insu, les patients ont bien toléré des doses allant jusqu'à 2 400 mg/jour. De plus, on a administré une dose de 3 600 mg/jour à un petit nombre de patients pendant une période limitée, et cette dose a été bien tolérée.

Selon les données des essais cliniques, dans certains cas, des doses > 1 200 mg/jour peuvent être plus efficaces, mais, avec des doses plus élevées, la fréquence des effets indésirables peut augmenter (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

#### **Traitements d'entretien**

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

## **Arrêt du traitement, réduction de la dose ou ajout d'un antiépileptique d'appoint**

Si la dose de pms-GABAPENTIN est réduite, si le traitement est interrompu ou remplacé par un autre anticonvulsivant ou encore si un autre antiépileptique est ajouté à pms-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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### ***Populations particulières***

#### **Personnes âgées et insuffisance rénale**

Comme pms-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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques*).

**Tableau 2 : Posologie de la gabapentine chez les adultes d'après la fonction rénale**

Fonction rénale Clairance de la créatinine (mL/min)	Dose quotidienne totale <sup>1</sup> (mg/jour)	Posologie <sup>2</sup>
≥ 60	900 – 3 600	La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée en 3 et administrée 3 fois par jour.
> 30 à 59	400 – 1 400	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).
<b>Dose supplémentaire post-hémodialyse (mg)</b>		
Hémodialyse	125 - 350	Les patients sous hémodialyse doivent recevoir les doses d'entretien indiquées ainsi qu'une dose post-hémodialyse supplémentaire après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

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

2 Le médecin doit régler la posologie selon la réponse du patient et la tolérabilité du produit.

### **Enfants**

pms-GABAPENTIN (gabapentine) n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (*voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières*).

## **Insuffisance hépatique**

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

## **Dose oubliée**

Le médecin 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.

## **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 dépresseurs du SNC, y compris des opioïdes.

La dose orale létale n'a pu être déterminée chez des rats et des souris ayant reçu des doses de gabapentine allant jusqu'à 8 000 mg/kg. Chez les animaux, on a noté les signes d'intoxication aiguë suivants : une ataxie, des difficultés respiratoires, une ptose, une hypoactivité ou une surexcitation.

### **Traitements du surdosage**

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

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

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

**Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région immédiatement.**

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

### **Mode d'action**

La gabapentine pénètre facilement dans le cerveau et prévient les convulsions dans un certain nombre de modèles animaux d'épilepsie. Du point de vue de sa structure, la gabapentine s'apparente au GABA (acide gamma-aminobutyrique), mais elle n'a pas d'affinité pour les récepteurs GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub>.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques sensibles au voltage. Un vaste échantillonnage a montré que la gabapentine ne se lie pas à d'autres récepteurs des neurotransmetteurs cérébraux et n'a pas d'action réciproque avec les canaux sodiques.

L'importance de la capacité de fixation de la gabapentine sur les effets anticonvulsivants dans les modèles animaux et chez l'humain reste à établir (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE*).

### **Pharmacocinétique**

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

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

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

### **Absorption**

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

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

### **Distribution**

La gabapentine se lie aux protéines plasmatiques dans une mesure de moins de 3 %. Son volume de distribution apparent par suite de l'administration intraveineuse d'une dose de 150 mg est de 58 ± 6 L (moyenne ± 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.

### Biotransformation

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

### Excrétion

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 3 présente les paramètres pharmacocinétiques moyens des capsules de gabapentine à l'état d'équilibre.

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

Paramètre pharmacocinétique	300 mg (N = 7)	400 mg (N = 11)
$C_{max}$ (mcg/mL)	4,02	5,50
$T_{max}$ (h)	2,7	2,1
$T_{1/2}$ (h)	5,2	6,1
$AUC_{(01 - \infty)}$ (mcg•h/mL)	24,8	33,3
QE %	S.o.	63,6

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

S.o.= sans objet

### Bioéquivalence des formes posologiques

Les comprimés gabapentine dosés à 600 et à 800 mg sont bioéquivalents à 2 capsules dosées à 300 mg et à 2 capsules dosées à 400 mg, respectivement. Les résultats d'une étude de biodisponibilité avec permutation, menée à l'aide d'une dose unique et ayant servi à comparer, chez des sujets à jeun, 1 comprimé gabapentine à 600 mg à 2 capsules à 300 mg, sont présentés ci-dessous (tableau 4) :

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

Paramètre	Gabapentine				Rapport des données géométriques moyennes (%)	
	comprimés à 600 mg		2 capsules à 300 mg			
	Arithmétique (CV %)	Géométrique	Arithmétique (CV %)	Géométrique		
<b>Valeurs moyennes tirées de données mesurées</b>						
ASCT (mcg•h/mL)	51,3 (31,8)	48,9	46,8 (28,4)	45,2	108	
ASCI (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 particulières et états pathologiques*

#### **Pédiatrie**

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

#### **Gériatrie**

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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

#### **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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Populations particulières, tableau 2*).

#### **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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques, Populations particulières, tableau 2*).

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Capsules : Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Comprimés : Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les capsules et les comprimés pms-GABAPENTIN sont offerts dans les formes suivantes:

### **Capsules dosées à 100 mg :**

Gélatine dure, corps et coiffe blanc opaque, l'inscription « Gabapentin / 100 mg » est imprimée à l'encre bleue sur la coiffe. Capsule remplie de poudre blanche. Flacons de 100 capsules et 500 capsules

### **Capsules dosées à 300 mg :**

Gélatine dure, corps et coiffe jaune opaque, l'inscription « Gabapentin / 300 mg » est imprimée à l'encre bleue sur la coiffe. Capsule remplie de poudre blanche. Flacons de 100 capsules et 500 capsules

### **Capsules dosées à 400 mg :**

Gélatine dure, corps et coiffe orange opaque, l'inscription « Gabapentin / 400 mg » est imprimée à l'encre bleue sur la coiffe. Capsule remplie de poudre blanche. Flacons de 100 capsules et 500 capsules

### **Comprimés dosés à 600 mg :**

Comprimés blancs à blanchâtres, enrobés, de forme elliptique. Portent l'inscription « G » sur « 600 » sur un côté et rien de l'autre. Flacons de 100 capsules.

### **Comprimés dosés à 800 mg :**

Comprimés blancs à blanchâtres, enrobés, de forme elliptique. Portent l'inscription « G » sur « 800 » sur un côté et rien de l'autre. Flacons de 100 capsules.

## **Composition**

### **Capsules**

Ingédient actif : la gabapentine

Ingédients non médicinaux : Amidon de maïs, Lactose anhydre et Talc. L'enveloppe des capsules contient du Dioxyde de titane, de la Gélatine, de l'Oxyde de fer jaune (300 mg et 400 mg), et de l'Oxyde de fer rouge (400 mg).

## **Comprimés**

Ingédient actif : la gabapentine

Ingédients non médicinaux : Alcool polyvinyle, Cellulose microcristalline, Copovidone, Glycolate d'amidon sodique, Polysorbate 80, Polyéthylèneglycol, Stéarate de magnésium et Talc.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

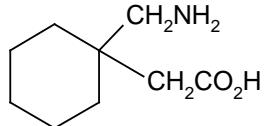
Nom propre : Gabapentine

Nom chimique : acide 1-(aminométhyl)cyclohexaneacétique

Formule moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>

Masse moléculaire : 171,24 g/mol

Formule développée :



#### Propriétés physicochimiques

Description : Solide cristallin de couleur blanche à crème.

Solubilité : facilement soluble dans l'eau et dans des solutions aqueuses basiques et acides.

Valeurs de pH et pK : pKa1 = 3,68; pKa2 = 10,70; coefficient de partage au pH 7,4 = 1,25 (Log P)

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité de capsules pms-GABAPENTIN à 400 mg a été réalisée. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées chez 30 volontaires en état de jeûne. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

**Tableau 5 : Sommaire des données comparatives de biodisponibilité des capsules de pms-GABAPENTIN à 400 mg versus les capsules de NEURONTIN à 400 mg**

Gabapentine (1x 400 mg) De données mesurées				
Paramètre	pms-GABAPENTIN	Neurontin <sup>MD†</sup>	Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique (CV %)
			Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	32 426,2 33 544,1 (26,46)	33 541,8 34 319,8 (21,99)	97	89-105
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	32 960,1 34 023,1 (25,82)	34 051,7 34 818,4 (21,65)	97	90-104
C <sub>MAX</sub> (ng/mL)	3 189,8 3 297,1 (25,13)	3 284,9 3 357,5 (20,66)	97	89-106
T <sub>MAX</sub> * (h)	3,42 (32,84)	3,10 (31,99)		
T <sub>1/2el</sub> *	6,67 (23,11)	6,65 (23,43)		

† NeurontinMD est manufacturé par Pfizer Canada inc. (étaient manufacturé par Parke-Davis, Division de Warner-Lambert Canada inc. lorsque l'étude a été effectué) et a été acheté au Canada.

\* Pour Tmax et T1/2el seulement la moyenne arithmétique est présentée

Une étude comparative de biodisponibilité orale, unicentrique, randomisée, à dose unique, croisée sur 2 périodes/2 séquences a été menée pour comparer les comprimés de pms-GABAPENTIN (gabapentine) à 600 mg de Pharmascience inc. Canada aux comprimés de NEURONTIN<sup>MD</sup> (gabapentine) à 600 mg de la compagnie de Warner-Lambert LLC, Canada inc. (présentement manufacturé par Pfizer Canada, inc.), les deux administrés comme une dose x 600 mg à 24 volontaires sains de sexe masculin à jeun. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau 6.

**Tableau 6 : Sommaire des données comparatives de biodisponibilité des comprimés de pms-GABAPENTIN à 600 mg contre les comprimés de NEURONTIN 600 mg**

<b>Gabapentine (1 x 600 mg)</b> <b>De données mesurées</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV %)</b>			
	<b>Test*</b>	<b>Référence†</b>	<b>Rapport des moyennes géométriques (%)</b>	<b>Intervalle de confiance 90 %</b>
ASC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	40 831 42 036 (25,0)	39 601 40 998 (25,6)	103,2	91,1-116,8
ASC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	42 866 43 978 (23,5)	42 012 43 240 (23,5)	102,1	90,9-114,6
Cmax (ng/mL)	4 209 4 291 (20,1)	4 049 4 276 (32,9)	104,2	92,2-117,7
T <sub>max</sub> ‡(h)	3,3 (1,0-5,0)	3,0 (2,0-4,5)		
T <sub>1/2</sub> §(h)	5,91 (12,4)	5,99 (13,9)		

\* Les comprimés de pms-GABAPENTIN (gabapentine) à 600 mg, fabriqués par Shasun Pharmaceuticals ltd, Indepour Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† Les comprimés de NEURONTIN<sup>MD</sup> (gabapentine) à 600 mg (Pfizer Canada inc.; anciennement Parke-Davis, Division de Warner-Lambert Canada inc.) ont été achetés au Canada

‡ Présenté sous forme de médiane (étendue) seulement

§ présenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie animale**

#### **Études *in vitro***

Le mode d'action anticonvulsivant de la gabapentine semble nettement différent de celui des autres antiépileptiques. Bien que sa structure chimique ressemble à celle du GABA, à des concentrations atteignant 1 000 mcM, la gabapentine ne s'est pas fixée aux récepteurs du GABA, n'a pas été, dans l'organisme, 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 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'action réciproque avec les canaux sodiques des neurones ou les canaux calciques du type L, contrairement à la phénytoïne, à la carbamazépine et au valproate de sodium qui, en interagissant avec ces canaux, exercent une action stabilisatrice sur les membranes excitables. Enfin, toujours à des concentrations de 0,01 à 100 mcM, la gabapentine n'a pas eu d'action réciproque 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'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 alpha<sub>2</sub>-delta des canaux calciques sensibles au voltage. Des études d'autoradiographie ont confirmé le fait 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.

#### **Études *in vivo***

La gabapentine a fait preuve d'activité anticonvulsivante dans des modèles animaux spécialement utilisés pour étudier cette activité. Chez des rats et des souris soumis au test d'électrochocs convulsifs, elle a empêché l'apparition de convulsions en fonction de la dose à laquelle elle était administrée (DE<sub>50</sub> : 200 mg/kg chez la souris et 9 mg/kg chez le rat). Les effets anticonvulsifs ont atteint leur maximum de 120 à 240 minutes après l'administration du médicament.

Chez la souris, la gabapentine a aussi empêché l'apparition de convulsions cloniques provoquées au seuil épileptogène par le pentylenetétrazol (DE<sub>50</sub> : 450 mg/kg); elle a considérablement fait augmenter la dose seuil de pentylenetétrazol nécessaire pour provoquer des convulsions cloniques.

Chez la souris, la gabapentine a empêché l'apparition de convulsions toniques des extenseurs provoquées par diverses substances convulsives, notamment la bicuculline, le picrotoxin, la strychnine et le thiosemicarbazide.

Chez des rats prédisposés aux crises épileptiques par embrasement (kindling), la gabapentine a significativement diminué les crises motrices provoquées par la stimulation électrique du cerveau, mais elle a eu peu d'effet sur le seuil des post-décharges électriques dans le foyer stimulé.

Des expériences sur des animaux génétiquement épileptiques ont montré que la gabapentine permettait de supprimer les crises convulsives généralisées. Toutefois, selon les résultats obtenus avec d'autres modèles génétiques, la gabapentine serait inefficace contre les crises myocloniques photosensibles et les crises à type d'absence.

Chez les souris, les effets anticonvulsifs de la gabapentine s'ajoutent à ceux de plusieurs autres anticonvulsifs, pour empêcher l'apparition des convulsions provoquées par le test d'électrochocs convulsifs. Voilà qui nous autorise à penser que la gabapentine serait utile comme adjuvant.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Lors d'essais de toxicité aiguë chez les rongeurs et les singes, la gabapentine s'est révélée très peu毒ique. Chez des souris adultes et des sourceaux âgés de 3 semaines, aucune mort n'est survenue, et les doses létales médianes ( $DL_{50}$ ) n'ont pu être déterminées, se révélant supérieures à 8 000, 2 000 et 4 000 mg/kg après l'administration du produit par les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Chez des rats et des ratons âgés de 3 semaines, la  $DL_{50}$  a dépassé 8 000 mg/kg et 2 000 mg/kg après l'administration d'une dose unique par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. Des singes ayant reçu par voie orale des doses uniques de gabapentine allant jusqu'à 1 250 mg/kg n'ont montré aucun signe d'intoxication.

### Toxicité chronique

Toutes les espèces étudiées (souris, rat, chien et singe) ont bien toléré la gabapentine administrée en doses orales multiples. On a observé une diminution de la prise de poids chez le rat; une hypoactivité, des vomissements et de la sialorrhée chez le chien, et des modifications de la consistance des selles chez toutes les espèces à l'exception de la souris. L'augmentation du poids des reins observée chez le rat mâle était en corrélation avec une accumulation de gouttelettes hyalines dans l'épithélium du tube proximal; on n'a pas observé de modifications dans les reins des rats femelles. On a aussi constaté des augmentations réversibles du poids du foie chez les rats ayant reçu 3 000 mg/kg de gabapentine pendant 13 semaines ou 1 500 mg/kg pendant 26 semaines, ainsi que chez les chiens en ayant reçu 2 000 mg/kg pendant 6 mois. Aucun signe d'altération pathologique n'a été observé chez des souris ayant reçu jusqu'à 2 000 mg/kg de gabapentine pendant 13 semaines, ni chez des singes en ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant 52 semaines.

Chez le rat, la concentration plasmatique de la gabapentine augmentait avec la dose. Lorsque la dose se situait entre 2 000 et 3 000 mg/kg, la concentration plasmatique n'augmentait pas

proportionnellement à la dose, ce qui permet de croire qu'à des doses élevées, l'absorption est saturable.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

La gabapentine a été mélangée à la nourriture de souris, à raison de 200, 600 et 2 000 mg/kg/jour, et de rats à raison de 250, 1 000 et 2 000 mg/kg/jour, pendant 2 ans. On a constaté une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris des 2 sexes. Chez les rats ayant reçu 2 000 mg/kg, les pics plasmatiques et les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps étaient 20 fois plus élevés que les concentrations thérapeutiques obtenues chez les humains traités à la dose de 1 200 mg/jour, et 14 fois plus élevés que celles qu'on a observées chez les humains prenant la dose de 2 400 mg/jour.

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

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

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

### **Études sur la reproduction**

Lors d'une étude de la fertilité et de la reproduction générale chez des rats dont la nourriture contenait une quantité de gabapentine correspondant à des doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg (environ 5 fois la dose maximale quotidienne chez l'humain calculée en mg/m<sup>2</sup>), on n'a observé aucun effet indésirable sur la fertilité et l'intervalle précoital, 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 3 600 mg (ce qui représente 4, 5 et 8 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m<sup>2</sup>).

À la suite de l'administration orale de gabapentine (500, 1 000 ou 3 000 mg/kg/jour) à des souris gravides pendant l'organogenèse, on a observé une toxicité embryofœtale (augmentation de l'incidence de variations squelettiques) aux doses de 1 000 et de 3 000 mg/kg/jour (17 et 50 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain de 3 600 mg; 1,3 et 4 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m<sup>2</sup>). La dose dépourvue d'effet toxique sur le développement embryofœtale chez la souris était de 500 mg/kg/jour (8 fois la dose quotidienne chez l'humain de 3 600 mg; 0,7 fois la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m<sup>2</sup>).

Dans des études comportant l'administration orale de gabapentine à des rates gravides (de 500 à 2 000 mg/kg/jour), des effets toxiques sur le développement de la progéniture (incidence plus élevée d'hydro-uretère et/ou d'hydronéphrose) ont été observés à toutes les doses. La plus faible des doses testées se compare à la DMRH calculée en mg/m<sup>2</sup>.

À la suite du traitement de lapines gravides par la gabapentine pendant l'organogenèse, on a observé une augmentation de la mortalité embryofœtale à toutes les doses testées (60, 300 et 1 500 mg/kg). La plus faible des doses testées est inférieure à la DMRH calculée en mg/m<sup>2</sup>.

Dans une étude qui a fait l'objet d'une publication, la gabapentine (400 mg/kg/jour) a été administrée par injection intrapéritonéale à des souriceaux durant leur première semaine de vie, qui est une période de synaptogenèse chez les rongeurs (elle correspond au dernier trimestre de la grossesse chez l'humain). La gabapentine a causé une diminution marquée de la formation de synapses dans les cerveaux de souris intactes et la formation anormale de synapses dans un modèle murin de rétablissement des connexions synaptiques. Il a été montré *in vitro* que la gabapentine entrave l'activité de la sous-unité alpha<sub>2</sub>-delta des canaux calciques sensibles au voltage, un récepteur qui joue un rôle dans la synaptogenèse. La portée clinique de ces observations est inconnue.