

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-GABAPENTIN

COMPRIMÉS DE GABAPENTINE USP

600 mg et 800 mg

Antiépileptique

Apotex.Inc.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation:
30 octobre 2020

Numéro de contrôle: 240562

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE	18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
STABILITÉ ET CONSERVATION	21
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	23
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	23
ESSAIS CLINIQUES	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	32

Pr APO-GABAPENTIN

COMPRIMÉS DE GABAPENTINE USP

600 mg et 800 mg

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés/ 600 mg et 800 mg	amidon de maïs, dioxyde de titane, Copovidone, , hypromellose 5 cP, stéarate de magnésium, polyéthylèneglycol 400, polyéthylèneglycol 8000, poloxamère 407, polysorbate 80 et talc

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes

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

Personnes âgées (> 65 ans):

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

Enfants (< 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

APO-GABAPENTIN (gabapentine) sont contre-indiqués 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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital

L'usage concomitant de gabapentine et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès.

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

Généralités

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

Arrêt du traitement par la gabapentine

Comme pour les autres antiépileptiques, il n'est pas recommandé de cesser brusquement l'administration de ce médicament à cause du risque de recrudescence des crises. Dans les rapports après la commercialisation, 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 du médicament signalés après la commercialisation du produit**). Lorsque le clinicien juge bon de réduire la dose du médicament, d'en cesser l'administration ou de le remplacer par un autre agent, il doit le faire graduellement sur une période d'au moins 1 semaine (ou plus longtemps, s'il le juge nécessaire).

Système nerveux

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

central Dépression respiratoire

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

Administration avec des opioïdes

L'administration concomitante d'opioïdes et de gabapentine augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Les concentrations de gabapentine peuvent 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'opioïde en conséquence.

Facultés mentales

Les patients dont l'état épileptique n'est pas stabilisé doivent s'abstenir de conduire ou de faire fonctionner des machines dangereuses. Les patients sous gabapentine ne devraient pas conduire jusqu'à ce qu'ils acquièrent suffisamment d'expérience avec la gabapentine pour juger si leurs facultés sont affaiblies par la prise de ce médicament. Lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la somnolence, l'ataxie, la fatigue et le nystagmus. On doit avertir les patients de s'abstenir d'activités exigeant de la vigilance ou une bonne coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient certains que la gabapentine ne provoque pas chez eux d'effets indésirables.

Carcinogenèse et mutagenèse

Au cours des études de carcinogenèse, l'administration de gabapentine à une dose de 2000 mg/kg, ce qui correspond à des concentrations plasmatiques 14 fois supérieures à celles produites chez l'humain par une dose de 2400 mg/jour, a été associée à une augmentation de la fréquence des adénomes et des carcinomes des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris. On ne sait pas quel rapport existe entre ces tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles et les risques chez les humains, d'autant moins que chez ces derniers, les cancers du pancréas prépondérants sont des tumeurs du canal excréteur et non pas des cellules acineuses (voir **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 gabapentine et d'accoutumance à ce médicament ont été enregistrés dans la base de données postcommercialisation. Il s'agissait de patients qui avaient utilisé la gabapentine à des doses supérieures aux doses recommandées et selon 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 gabapentine (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose par le patient lui-même et comportement témoignant d'une quête de médicament).

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

antécédents de polytoxicomanie ou avaient pris la gabapentine pour atténuer les symptômes de sevrage liés à l'abandon d'autres substances.

Hypersensibilité

Réactions cutanées graves

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

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions systémiques et des cas d'urticaire et d'œdème angioneurotique, chez des patients traités par la gabapentine après la commercialisation du produit (voir Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux) Des réactions d'hypersensibilité systémiques graves, voire mortelles, comme une toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS), ont été signalées chez des patients traités par des antiépileptiques, y compris la gabapentine.

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

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

Anaphylaxie

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

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

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

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des antiépileptiques, 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 contre placebo menés avec répartition aléatoire, où des antiépileptiques 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 contre placebo incluses dans cette méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des antiépileptiques pour d'autres indications que l'épilepsie et dans la majorité de ces cas, le médicament était administré (antiépileptique ou placebo) en monothérapie. Les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, ont reçu l'antiépileptique ou un placebo avec d'autres médicaments contre l'épilepsie (les patients des deux groupes de traitement ont donc reçu un ou plusieurs antiépileptiques). 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 antiépileptiques contre 0,24 % chez les patients sous placebo) se rapporte en grande partie à des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (antiépileptique 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 antiépileptiques, car cette population ne représentait qu'une minorité des patients inclus dans l'étude et que la prise d'autres antiépileptiques 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 pour le développement (causant entre autres des anomalies squelettiques et viscérales fœtales plus fréquentes ainsi qu'une augmentation de la mortalité embryofœtale) lorsqu'elle était administrée à des femelles gravides à des doses inférieures à la dose maximale recommandée pour les humains (DMRH), soit 3600 mg/jour, calculées en fonction de la surface corporelle (mg/m^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 la gabapentine, il convient de réévaluer soigneusement l'emploi du médicament.

Registre de grossesses: Les médecins sont invités à encourager les patientes traitées par APO-GABAPENTIN (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 allaitent: La gabapentine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas d'études comparatives sur les effets de la gabapentine sur le nourrisson allaité. Étant donné les effets indésirables graves possibles chez le nourrisson allaité, il convient de décider s'il y a lieu de mettre fin à l'allaitement maternel ou de cesser le traitement par la gabapentine, en tenant compte des bienfaits du médicament pour la mère.

Enfants: 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 contre placebo, menés à double insu chez 39 sujets de 12 à 18 ans à qui on a administré des doses de 900 à 1200 mg/jour, la fréquence des effets indésirables dans ce groupe de patients était semblable à celle qu'on a observée chez les sujets plus âgés.

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

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Les données des essais cliniques n'indiquent pas la nécessité de surveiller systématiquement les paramètres de biologie clinique, pour être sûr de l'innocuité du traitement par 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 du médicament

Effets indésirables courants du médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent avec l'emploi de 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 du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Fréquence au cours des essais cliniques contrôlés

Adultes

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

	Gabapentine^a n= 543 (%)	Placebo^a n= 378 (%)
Organisme entier		
Fatigue	11,0	5,0
Prise de poids	2,9	1,6

Dorsalgie	1,8	0,5
Œdème périphérique	1,7	0,5
Système cardiovasculaire		
Vasodilatation	1,1	0,3
Système digestif		
Dyspepsie	2,2	0,5
Sécheresse de la bouche ou de la gorge	1,7	0,5
Constipation	1,5	0,8
Troubles dentaires	1,5	0,3
Augmentation de l'appétit	1,1	0,8
Systèmes hématologique et lymphatique		
Leucopénie	1,1	0,5
Appareil locomoteur		
Myalgie	2,0	1,9
Fracture	1,1	0,8
Système nerveux		
Somnolence	19,3	8,7
Étourdissements	17,1	6,9
Ataxie	12,5	5,6
Nystagmus	8,3	4,0
Tremblements	6,8	3,2
Nervosité	2,4	1,9
Dysarthrie	2,4	0,5
Amnésie	2,2	0,0
Dépression	1,8	1,1
Pensées anormales	1,7	1,3
Contractions musculaires	1,3	0,5
Coordination anormale	1,1	0,3
Appareil respiratoire		
Rhinite	4,1	3,7
Pharyngite	2,8	1,6
Toux	1,8	1,3
Peau et annexes cutanées		
Abrasions	1,3	0,0
Prurit	1,3	0,5
Appareil génito-urinaire		
Impuissance	1,5	1,1
Organes sensoriels		
Diplopie	5,9	1,9
Amblyopie	4,2	1,1
Anomalie des résultats de laboratoire		
Diminution du nombre de globules blancs	1,1	0,5

^a Ajouté au traitement antiépileptique de base

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

Effets indésirables liés à la dose observés au cours du traitement

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

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

Autres effets indésirables observés 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.

Système cardiovasculaire : *fréquentes* : hypertension; *peu fréquentes* : hypotension, angine de poitrine, troubles vasculaires périphériques, palpitations, tachycardie, migraine, souffle; *rares* : fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, thrombophlébite, thrombophlébite profonde, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, thrombose pulmonaire, extrasystoles ventriculaires, bradycardie, extrasystoles auriculaires, frottement péricardique, bloc cardiaque, embolie pulmonaire, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, épanchement péricardique et

péricardite.

Appareil digestif : *fréquentes*: anorexie, flatulence, gingivite; *peu fréquentes* : glossite, hémorragie gingivale, soif, stomatite, ptyalisme, gastroentérite, hémorroïdes, selles sanguinolentes, incontinence fécale, hépatomégalie; *rares* : dysphagie, éructations, pancréatite, ulcère 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.

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

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

Appareil locomoteur: *fréquentes*: arthralgie; *peu fréquentes* : tendinite, arthrite, raideur articulaire, enflure articulaire, signe de Romberg; *rares* : syndrome de Tietze (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; *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, 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: alopécie, eczéma, sécheresse de la peau, diaphorèse, urticaire, hirsutisme, séborrhée, kyste, herpès; *rares*: zona, coloration anormale de la peau, papules, réaction de photosensibilisation, ulcère à la jambe, séborrhée du cuir chevelu, psoriasis, desquamation, macération, nodules cutanés et sous-cutanés, mélanose, nécrose cutanée et enflure localisée.

Appareil 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; *rares* : douleur rénale, leucorrhée, prurit génital, calcul rénal, insuffisance rénale aiguë, anurie, glycosurie, syndrome néphrotique, nycturie, pyurie, urgence mictionnelle, douleur vaginale, douleur aux seins et douleur aux testicules.

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; *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, choriorétinite, strabisme, dysfonctionnement de la trompe d'Eustache, labyrinthite, otite externe et troubles olfactifs.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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 cholestatique, hépatite fulminante, hyperglycémie, hypoglycémie, hypersensibilité, hyponatrémie, ictere, perte de connaissance, pancréatite, œdème pulmonaire, insuffisance rénale aiguë, rhabdomolyse, 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 Cmax à la dose de 3600 mg/jour). La gabapentine n'est pas un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450.

Aux concentrations plasmatiques associées à des doses pouvant atteindre 3600 mg/jour (Cmax 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 la gabapentine 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 Cmax et de l'ASC de l'hydrocodone, par comparaison à l'administration d'hydrocodone seule; les valeurs de la Cmax 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'un comprimé 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 Norlestrin^{MD} 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.

Pharmacodynamie

Opioides, benzodiazépines et alcool: La gabapentine semble intensifier les effets indésirables des opioides, des benzodiazépines et de l'alcool sur les fonctions cognitives et la motricité globale. Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès chez des patients traités par la gabapentine seule ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris des patients souffrant de toxicomanie.

Interactions médicament-aliment

La gabapentine est prise 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 du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Comme la gabapentine est éliminée uniquement par voie urinaire, un réglage de la posologie est recommandé en cas d'atteinte rénale (y compris chez les patients âgés dont la fonction rénale est

diminuée) et chez les sujets sous hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**, **Populations particulières**, **tableau 2** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Système nerveux**).

Adultes:

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

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

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

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

Traitemen t d'entretien : On doit diviser la dose quotidienne d'entretien en 3 prises avec, entre chaque prise, un intervalle maximal de 12 heures pour éviter la survenue de crises convulsives perthérapeutiques. Il n'est pas nécessaire de surveiller la concentration plasmatique de la gabapentine afin d'optimiser le traitement par APO-GABAPENTIN . 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 APO-GABAPENTIN est réduite, si le traitement est interrompu ou remplacé par un autre antiépileptique ou encore si un autre antiépileptique est ajouté aux APO-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 la gabapentine est éliminée principalement par voie urinaire, on recommande de régler la posologie selon les directives ci-après en cas d'atteinte rénale (y compris chez les patients âgés dont la fonction rénale est diminuée) et chez les sujets sous hémodialyse (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**, **Considérations posologiques** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières**).

Tableau 2. Posologie de gabapentine chez les adultes selon la fonction rénale

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

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

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

Enfants: APO-GABAPENTIN n'est pas indiqué chez les enfants de moins de 18 ans (voir INDICATIONS et 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

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

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. Dans ces cas, on a observé des phénomènes d'étourdissements, de vision double, de troubles de l'élocution, de somnolence, de perte de conscience, 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 8000 mg/kg. Chez les animaux, on a noté les signes d'intoxication aiguë suivants : une ataxie, des difficultés respiratoires, une ptose, une hypoactivité ou une surexcitation.

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 en présence d'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.

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_A ou GABA_B.

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 antiépileptiques 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 gabapentine par voie orale, le pic plasmatique est atteint en 2 à 3 heures. La biodisponibilité absolue des capsules de gabapentine dosées à 300 mg est d'environ 59 %. Après l'administration de doses multiples de 300 et de 400 mg, la biodisponibilité de la gabapentine ne change pas. Les aliments n'ont pas d'effet sur la vitesse ou sur le degré d'absorption de la gabapentine.

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

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.

Excration: 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 la 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)
Cmax (mcg/mL)	4,02	5,50
tmax (h)	2,7	2,1
T _{1/2} (h)	5,2	6,1
ASC(0-∞) (mcg•h/mL) QE ¹	24,8	33,3
	S.o.	63,6

¹ Quantité excrétée dans l'urine (% de la dose)
S.o. = sans objet

Bioéquivalence des formes posologiques

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

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

Paramètre	Gabapentin e				Rapport des données géométriques moyennes (%)	
	Comprimés à 600 mg		2 capsules à 300 mg			
	Arithmétique (CV en %)	Géométrique	Arithmétique (CV en %)	Géométrique		
Valeurs moyennes tirées de données mesurées						
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	
Cmax (mcg/mL)	4,94 (30,9)	4,71	4,48 (25,9)	4,35	108	
Tmax (h)	3,2 (27,3)	-	3,5 (34,1)	-	-	
T _{1/2} (h)	15,6 (88,2)	-	15,4 (90,5)	-	-	

Populations particulières et états pathologiques

Enfants

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

Personnes âgées

La clairance orale apparente de la gabapentine diminue avec l'âge, passant d'environ 225 mL/min chez les sujets de moins de 30 ans à environ 125 mL/min chez ceux de plus de 70 ans. Sa clairance rénale (CLR) diminue aussi avec l'âge, mais cette situation peut, en grande partie, s'expliquer par une diminution simultanée de la fonction rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge, une réduction de la dose de gabapentine peut être nécessaire (voir **POSOLOGIE ET MODE D'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 MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques** et **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 MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques** et **Populations particulières, tableau 2**).

STABILITÉ ET CONSERVATION

A conserver à une température ambiante contrôlée de 15°C à 30°C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-GABAPENTIN (gabapentine) sont offerts dans les formes suivantes :

Comprimés à 600 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, sécables, de forme ovale et biconvexe, portant l'inscription « G » et « 31 » sur une face. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés à 800 mg : comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, sécables, de forme ovale et

biconvexe, portant l'inscription « G » et « 13 » sur une face. Flacons de 100 comprimés.

Ingédient actif : gabapentine

Ingédients non médicinaux : copovidone, amidon de maïs, hypromellose 5 cP, stéarate de magnésium, poloxamère 407, polyéthylèneglycol 400, polyéthylèneglycol 8000, polysorbate 80, talc et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

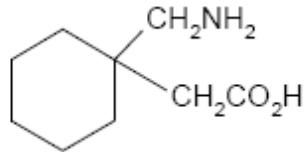
Dénomination commune: Gabapentine

Nom chimique: Acide [1-

(aminométhyl)cyclohexyl]acétique Formule moléculaire : C₉H₁₇NO₂

Masse moléculaire: 171,24

g/mol Formule développée :



Description :

Solide cristallin de couleur blanche à blanc cassé, facilement soluble dans l'eau et dans des solutions aqueuses basiques et acides; pKa₁ = 3,68; pKa₂ = 10,70; coefficient de partage au pH 7,4 = 1,25 (log P)

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Deux études de biodisponibilité comparatives croisées, à dose unique, ont été menées auprès de 30 adultes sains de sexe masculin, à jeun et non à jeun, dans le but de comparer APO-GABAPENTIN (gabapentine) à 600 mg par Apotex Inc., aux comprimés Neurontin® (gabapentine) à 600 mg fabriqués par Pfizer Canada Inc. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau 5 et le tableau 6, respectivement.

Tableau 5. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité d'une étude à dose unique à jeun

Gabapentine (1 x 600 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	APO-GABAPENTIN (gabapentine)	Neurontin®†	Rapport des données géométriqu es moyennes %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	45060,58 46895,13 (26,84 %)	42946,50 44990,98 (30,00 %)	104,92	95,10-115,77
ASC _∞ (ng.h/mL)	45513,31 47318,91 (26,59 %)	43504,85 45505,46 (29,52 %)	104,62	95,07-115,12
C _{max} (ng/mL)	4163,36 4303,90 (25,99 %)	4062,72 4243,10 (28,51 %)	102,48	93,67-112,12
T _{max} [#] (h)	3,50 (1,67 - 6,00)	3,00 (1,33 - 6,00)		
T _½ ² (h)	6,25 (15,93 %)	6,29 (25,75 %)		

† Neurontin® est fabriqué par Pfizer Canada Inc.

Exprimé en tant que médiane (échelle)

² Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

N=29

Tableau 6. Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité d'une étude à dose unique menée sur des patients non à jeun

Gabapentine (1 x 600 mg) À partir de données mesurées				
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)			
	APO-GABAPENTIN (gabapentine)	Neurontin®†	Rapport des données géométriques moyennes %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	46061,40 46895,02 (19,47 %)	45152,80 46098,63 (19,75 %)	102,0 1	98,18- 106,00
ASC _∞ (ng.h/mL)	46522,84 47357,89 (19,43 %)	45649,43 46607,78 (19,78 %)	101,9 1	98,08- 105,90
C _{max} (ng/mL)	4607,81 4682,84 (18,21 %)	4509,46 4577,10 (16,46 %)	102,1 8	98,23- 106,29
T _{max} [#] (h)	3,00 (1,33 - 5,00)	3,00 (2,00 - 4,50)		
T _½ ² (h)	5,93 (15,58 %)	5,91 (15,01 %)		

[†] Neurontin® est fabriqué par Pfizer Canada ULC.

[#] Exprimé en tant que médiane (échelle)

² Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV %) seulement.

N=29

APO-GABAPENTIN (gabapentine) à 600 mg sont jugés bioéquivalents aux comprimés Neurontin® à 600 mg si l'on se base sur les paramètres de la C_{max} et de l'ASC.

Résultats de l'étude

Lors d'essais comparatifs avec placebo d'une durée de 12 semaines menés chez des patients dont l'état n'était pas stabilisé de façon satisfaisante par des antiépileptiques habituels, la gabapentine, ajoutée au traitement antiépileptique en cours, s'est avérée supérieure au placebo pour réduire la fréquence des crises partielles simples, partielles complexes et tonicocloniques secondairement généralisées. L'analyse plus approfondie des données a indiqué qu'il était plus efficace contre les crises partielles complexes et tonicocloniques secondairement généralisées que contre les crises de n'importe quel autre type. Les posologies variaient entre 900 et 1800 mg/jour, la dose médiane

étant de 1200 mg/jour.

Au cours d'essais sans insu non contrôlés de longue durée (jusqu'à 18 mois) menés chez des patients ne répondant pas au traitement médicamenteux, l'administration de doses atteignant 3600 mg/jour n'a entraîné rien d'anormal quant au type et à la fréquence des effets indésirables.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Études *in vitro*

Le mode d'action antiépileptique 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 1000 µM, 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 µM, 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 µM, 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 antiépileptique par interaction avec ces récepteurs. Ces observations d'ordre neurophysiologique indiquent que la gabapentine a un mode d'action différent de celui des antiépileptiques habituels.

La gabapentine se lie avec une forte affinité à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques sensibles au voltage. Des études d'autoradiographie ont confirmé 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 antiépileptique 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 (DE50: 200 mg/kg chez la souris et 9 mg/kg chez le rat). Les effets antiépileptiques 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 (DE50 : 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 convulsivantes, notamment la bicuculline, le picrotoxine, la strychnine et le thiosémicarbazide.

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 antiépileptiques de la gabapentine s'ajoutent à ceux de plusieurs autres antiépileptiques, pour empêcher l'apparition des convulsions provoquées par le test d'électrochocs convulsivants. 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. Chez des souris adultes et des souriceaux âgés de 3 semaines, aucune mort n'est survenue, et les doses létales médianes (DL50) n'ont pu être déterminées, se révélant supérieures à 8000, 2000 et 4000 mg/kg après l'administration du produit par les voies orale, intraveineuse et sous-cutanée, respectivement. Chez des rats et des ratons âgés de 3 semaines, la DL50 a dépassé 8000 mg/kg et 2000 mg/kg après l'administration d'une dose unique par voie orale et par voie intraveineuse, respectivement. Des singes ayant reçu par voie orale des doses uniques de gabapentine allant jusqu'à 1250 mg/kg n'ont montré aucun signe d'intoxication.

Toxicité chronique:

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

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

Carcinogenèse et mutagenèse:

La gabapentine a été mélangée à la nourriture de souris, à raison de 200, 600 et 2000 mg/kg/jour, et de rats à raison de 250, 1000 et 2000 mg/kg/jour, pendant 2 ans. On a constaté une augmentation statistiquement significative de la fréquence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles ayant reçu la dose la plus élevée, mais pas chez les rats femelles ni chez les souris des 2 sexes. Chez les rats ayant reçu 2000 mg/kg, les pics plasmatiques et les aires sous la courbe des concentrations en fonction du temps étaient 20 fois plus élevés que les concentrations thérapeutiques obtenues chez les humains traités à la dose de 1200 mg/jour, et 14 fois plus élevés que celles qu'on a observées chez les humains prenant la dose de 2400 mg/jour.

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

Le rapport entre les tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez le rat mâle et les risques de carcinogenèse chez les humains n'est pas clair, car les tumeurs pancréatiques du rat n'ont pas les mêmes caractéristiques biologiques que celles qu'on observe chez les humains. Chez ceux-ci, 90 % des cancers primitifs de la partie exocrine du pancréas sont des adénomes du canal excréteur, alors que, chez le rat, les principales tumeurs exocrines primitives du pancréas sont les adénomes des cellules acineuses. De plus, chez les humains, les néoplasmes du pancréas se sont déjà propagés localement et à distance au moment du diagnostic, 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 la moelle osseuse de hamsters.

Études sur la reproduction:

Lors d'une étude de la fertilité et de la reproduction générale chez des rats dont la nourriture contenait une quantité de gabapentine correspondant à des doses allant jusqu'à 2000 mg/kg (environ 5 fois la dose maximale quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²), 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 3600 mg (ce qui représente 4, 5 et 8 fois, respectivement, la dose quotidienne chez l'humain calculée en mg/m²).

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

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

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

Dans une étude qui a fait l'objet d'une publication, la gabapentine (400 mg/kg/jour) a été administrée par injection intrapéritonéale à des souriceaux durant leur première semaine de vie, qui est une période de synaptogenèse chez les rongeurs (elle correspond au dernier trimestre de la grossesse chez l'humain). La gabapentine a causé une diminution marquée de la formation de synapses dans les cerveaux de souris intactes et la formation anormale de synapses dans un modèle murin de rétablissement des connexions synaptiques. Il a été montré *in vitro* que la gabapentine entrave l'activité de la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques sensibles au voltage, un récepteur qui joue un rôle dans la synaptogenèse. La portée clinique de ces observations est inconnue.