MONOGRAPHIE DE PRODUIT

# [Pr]MYLAN-PREGABALIN

**Prégabaline en capsules**

**Capsules dosées à 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg**

**Analgésique**

MYLAN PHARMACEUTICALS ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON, M8Z 2S6
Canada

Date de révision :
Le 01 mars 2017

Numéro de contrôle : 202862

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 ..... 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ..... 4
EFFETS INDÉSIRABLES ..... 16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ..... 36
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION ..... 38
SURDOSAGE ..... 41
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE ..... 42
STABILITÉ ET CONSERVATION ..... 46
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..... 46

**PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES ..... 47**

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES ..... 47
ESSAIS CLINIQUES ..... 48
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE ..... 58
TOXICOLOGIE ..... 60
RÉFÉRENCES ..... 65

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR ..... 68**

**[Pr]MYLAN-PREGABALIN**
**Prégabaline en capsules**

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

## RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique/teneur | Tous Les Ingrédients non médicinaux |
|---|---|---|
| Orale | Capsules dosées à 25 mf, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg | Amidon de maïs, cellulose hydroxypropyl (faible substitution) et talc. La tunique de la capsule contient : gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge (capsules dosées à 75 mg, 225 mg et 300 mg seulement). Le marquage sur les capsules est fait d'encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylèneglycol, et laque pharmaceutique. |

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

### *Adultes*

MYLAN-PREGABALIN (prégabaline) est indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique associée :

- à la neuropathie diabétique périphérique; et
- aux névralgies postzostériennes.

MYLAN-PREGABALIN est indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique consécutive à une lésion de la moelle épinière.

MYLAN-PREGABALIN est indiqué pour le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie.

L'efficacité de prégabaline dans le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie pour une période allant jusqu'à six mois a été démontrée dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo mené auprès de patients qui avaient déjà répondu au traitement par prégabaline lors d'une étude ouverte de six semaines.

***Personnes âgées (> 65 ans) :*** La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Personnes âgées [> 65 ans]*).

***Enfants (< 18 ans) :*** L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ayant pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans), l'emploi de cet agent est déconseillé chez ces patients (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, *Enfants*).

## CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Œdème angioneurotique**

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients (dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation) qui commençaient à prendre de la prégabaline ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou depuis un certain temps. Les symptômes observés ont été l'œdème de la face, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge, du larynx et des voies respiratoires supérieures. On a aussi signalé des cas d'œdème angioneurotique potentiellement mortel accompagné de difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement d'urgence. Certains de ces patients n'avaient jamais signalé d'antécédent d'œdème angioneurotique. Il faut interrompre immédiatement le traitement par MYLAN-PREGABALIN chez les patients qui présentent ces symptômes. Durant les études cliniques de précommercialisation sur la prégabaline, l'œdème angioneurotique a été signalé dans de rares cas (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques** *et* **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

MYLAN-PREGABALIN doit être prescrit avec prudence aux patients qui ont des antécédents d'œdème angioneurotique et de manifestations du même type. Soulignons que les patients qui prennent en concomitance des médicaments pouvant causer un œdème angioneurotique (p. ex., les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [inhibiteurs de l'ECA]) peuvent être exposés à un risque accru d'œdème angioneurotique.

**Hypersensibilité**

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été signalés (p. ex., rougeur de la peau, formation de vésicules, urticaire, éruption cutanée, dyspnée et respiration sifflante). Si de tels symptômes surviennent, il faut interrompre immédiatement le traitement par la prégabaline (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**)

**Insuffisance rénale**

Dans les essais cliniques portant sur différentes indications et dans la base de données de pharmacovigilance, on trouve des cas de patients, ayant ou non des antécédents, qui ont présenté une insuffisance rénale pendant qu'ils recevaient de la prégabaline en monothérapie ou en association avec un autre médicament. Il faut alors envisager d'interrompre le traitement par la prégabaline, car cet effet s'est révélé réversible dans certains cas. La prégabaline doit être prescrite avec prudence aux personnes âgées et aux personnes présentant une atteinte rénale, peu importe le degré (*voir* **Populations particulières**, *Fonction rénale;* **Arrêt subit ou rapide du traitement**; **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION)**.

**Potentiel tumorigène**

Au cours des études précliniques standard in vivo portant sur le pouvoir carcinogène à vie de la prégabaline, on a observé une fréquence élevée d'angiosarcomes chez 2 différentes souches de souris (*voir* **Toxicologie préclinique**). On ne connaît pas la portée clinique de cette observation. L'expérience clinique acquise durant les études de précommercialisation n'offre aucun moyen direct d'évaluer le potentiel tumorigène de la prégabaline chez l'être humain.

Au cours des études cliniques menées dans diverses populations de patients et équivalant à 6396 années-patients d'exposition chez 8666 patients ayant entre 12 et 100 ans, on a signalé l'apparition ou l'aggravation de tumeurs chez 57 sujets. La tumeur maligne le plus souvent diagnostiquée était le mélanome (17 patients), suivie du cancer du sein (8 patients), du cancer de la prostate (6 patients), d'autres cancers non précisés (6 patients) et du cancer de la vessie (4 patients). En l'absence de données antérieures sur l'incidence et la récurrence de tumeurs au sein de populations similaires non traitées par la prégabaline, il est impossible de savoir si le traitement a influé sur l'incidence des tumeurs observée dans ces cohortes.

**Fonction visuelle**

Durant les études comparatives, l'emploi de la prégabaline a causé des effets indésirables d'ordre oculaire comme la vision trouble (amblyopie) (6 % pour la prégabaline et 2 % pour le placebo) et la diplopie (2 % pour la prégabaline et 0,5 % pour le placebo). Environ 1 % des patients ont abandonné le traitement par la prégabaline en raison de perturbations visuelles (principalement une vision trouble). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement, la vision trouble a cédé spontanément dans environ la moitié des cas (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit)**.

Des examens ophtalmologiques prospectifs, dont un test d'acuité visuelle, un examen standard du champ visuel et un examen du fond de l'œil après dilatation, ont été effectués chez plus de 3600 patients. Les résultats montrent que l'acuité visuelle avait diminué chez 7 % des patients traités par la prégabaline contre 5 % des patients ayant reçu le placebo. Des perturbations du champ visuel ont été décelées chez 13 % et 12 %, respectivement, des patients traités et témoins.

Des modifications du fond de l'œil ont été observées chez 2 % des patients sous prégabaline et 2 % des patients sous placebo. La portée clinique de ces observations est encore inconnue.

Il convient d'informer les patients de prévenir leur médecin en cas de troubles de la vision. Si ceux-ci persistent, il faut considérer de mener des examens plus poussés, voire d'abandonner le traitement par la prégabaline. Il faudra aussi songer à accroître la fréquence des examens chez les patients qui font déjà l'objet d'un suivi assidu en raison de troubles oculaires.

**Œdème périphérique**

MYLAN-PREGABALIN peut causer de l'œdème périphérique. Durant les essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, 9 % des sujets ayant reçu la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo ont présenté un œdème périphérique; de plus, 0,7 % des sujets sous prégabaline et 0,3 % des sujets sous placebo ont dû interrompre leur participation à cause de cet effet (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, *Œdème périphérique*).

Durant les essais comparatifs d'une durée allant jusqu'à 13 semaines et portant sur des patients exempts de maladie cardiaque ou de maladie vasculaire périphérique cliniquement significative, on n'a pas relevé de lien apparent entre l'œdème périphérique et des complications cardiovasculaires comme l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Durant ces essais, l'œdème périphérique n'a été associé à aucune variation des résultats des épreuves de laboratoire évocatrice d'une détérioration de la fonction rénale ou hépatique.

Le gain pondéral et l'œdème périphérique étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient à la fois la prégabaline et un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones que chez ceux qui prenaient l'un ou l'autre de ces médicaments seul. La majorité des patients faisant usage d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones et inscrits dans la base de données sur l'innocuité globale avaient participé à des études sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique. Ainsi, des cas d'œdème périphérique ont été rapportés chez 3 % (2/60) des patients recevant un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones en monothérapie, 8 % (69/859) des patients sous prégabaline seulement, et 19 % (23/120) des patients recevant ces 2 agents en association. De même, un gain pondéral a été observé chez 0 % (0/60) des patients sous thiazolidinediones seulement, 4 % (35/859) des patients sous prégabaline uniquement, et 7,5 % (9/120) des patients prenant ces 2 agents.

Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, l'emploi concomitant de MYLAN-PREGABALIN et de tels agents exige la prudence.

**Insuffisance cardiaque congestive**

Durant les études cliniques comparatives, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque congestive ont été peu fréquents (de 0,1 à 1 %; *voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés après la commercialisation du produit chez quelques patients traités par la prégabaline (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**). Même si ces réactions indésirables ont été observées principalement durant un traitement par la prégabaline pour une douleur neuropathique chez des patients âgés dont la santé cardiovasculaire était déjà compromise, certains cas se sont produits chez des patients n'ayant pas d'œdème, selon les rapports, ou n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire. La prégabaline doit être prescrite avec prudence à ces patients. L'arrêt du traitement par la prégabaline peut mettre fin à cette réaction.

**Réactions cutanées graves**

Après la commercialisation du produit, on a signalé de très rares cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe) chez des patients traités par la prégabaline (*voir* **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**). En raison du faible nombre de déclarations, il est généralement admis que les taux de déclaration après la commercialisation des produits sont des sous-estimations. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Par conséquent, dans la plupart de ces cas, il était impossible d'établir avec certitude un lien de causalité entre ces effets et la prise de prégabaline. Il faut dire aux patients de cesser de prendre MYLAN-PREGABALIN et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste.

**Troubles gastro-intestinaux**

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de manifestations associées à une réduction de l'activité du tube digestif inférieur (occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été signalés chez des patients, dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation, qui commençaient à prendre de la prégabaline ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou chronique, surtout lorsqu'il était pris avec d'autres médicaments pouvant causer de la constipation. Certaines de ces manifestations ont été jugées graves et ont exigé l'hospitalisation des patients. Dans bien des cas, les patients prenaient en concomitance un analgésique opioïde, y compris le tramadol.

La prudence s'impose lorsque MYLAN-PREGABALIN est administré en concomitance avec un analgésique opioïde. De plus, des mesures visant à prévenir la constipation peuvent être envisagées, surtout chez les femmes et les personnes âgées, qui peuvent être exposées à un plus grand risque de manifestations touchant le tube digestif inférieur (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

**Gain pondéral**

MYLAN-PREGABALIN peut occasionner un gain pondéral. Au cours des essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie (durée maximale de 14 semaines), on a constaté un gain pondéral d'au moins 7 % chez 8 % des patients traités par la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo. Peu de patients sous prégabaline (0,6 %) ont interrompu leur participation à cause de cet effet (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, *Gain pondéral*).

Le gain de poids associé à la prégabaline était fonction de la dose et de la durée d'exposition. Le gain de poids associé à la prégabaline ne semblait pas lié à l'indice de masse corporelle (IMC) initial, pas plus qu'au sexe ou à l'âge du patient. Il ne se limitait pas non plus aux patients œdémateux (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique**).

Même si le gain pondéral associé à la prégabaline n'a pas provoqué de variations cliniquement importantes de la tension artérielle lors des études comparatives de courte durée, ses répercussions à long terme sur la fonction cardiovasculaire ne sont pas connues.

Les patients diabétiques qui recevaient la prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (extrêmes : −16 et 16 kg), tandis que les sujets témoins ont pris 0,3 kg (extrêmes : −10 et 9 kg). Dans une cohorte composée de 333 patients diabétiques ayant reçu de la prégabaline pendant au moins 2 ans, le gain de poids moyen était de 5,2 kg.

Dans les essais cliniques comparatifs sur la fibromyalgie, 10,7 % des sujets sous prégabaline et 4,9 % des sujets sous placebo ont subi un gain pondéral d'au moins 7 %. Les patients sous prégabaline ont gagné en moyenne 1,7 kg et les patients sous placebo, en moyenne 0,7 kg.

Même si les effets du gain pondéral lié à la prégabaline sur l'équilibre de la glycémie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique, il semble que la prégabaline n'a pas eu d'influence défavorable à ce chapitre (d'après le taux d'HbA1C) au cours des essais cliniques comparatifs sans insu de plus longue durée menés chez des patients diabétiques.

**Étourdissements et somnolence**

MYLAN-PREGABALIN peut causer des étourdissements et de la somnolence. Au cours des études comparatives ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, les étourdissements ont touché 32 % et 8 % respectivement des patients traités et des témoins, tandis que la somnolence est survenue chez respectivement 17 % et 4 % des patients traités et des témoins. Ces effets sont apparus peu de temps après la mise en route du traitement, et ils étaient généralement plus fréquents après la prise de doses plus élevées. Les étourdissements et la somnolence ont respectivement amené 5 % (0,5 % des témoins) et 3 % (0,1 % des témoins) des patients traités par la prégabaline à se retirer des études. Parmi les sujets sous prégabaline qui sont restés malgré les étourdissements et la somnolence, ces effets ont persisté jusqu'à la fin du traitement dans 35 % et 49 % des cas, respectivement (*voir les tableaux 2, 4 et 11 sous* **EFFETS INDÉSIRABLES** *et* **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit)**.

En conséquence, il faut prévenir les patients de ne pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni s'adonner à quelque autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient pris la prégabaline suffisamment longtemps pour déterminer si elle affecte leurs capacités mentales et/ou motrices (*voir la* **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

**Arrêt subit ou rapide du traitement**

Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES,** *Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement*).

Des convulsions, incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal, sont survenues chez des patients non épileptiques pendant le traitement par la prégabaline ou après l'arrêt brusque de celui-ci (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

**Encéphalopathie**

Des cas graves d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de conduire à une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés durant le traitement par la prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MYLAN-PREGABALIN à des personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge ou à des patients présentant une néphropathie ou des risques d'insuffisance rénale (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale** *et* **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

**Comportement et idées suicidaires**

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires) chez des patients traités par la prégabaline pour diverses indications : douleur neuropathique, fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme par lequel cela aurait pu se produire est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**, **Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**).

**Fonction sexuelle/reproduction**

**Atteinte à la fertilité masculine**

**Données précliniques**

Durant les études de fertilité menées sur des rats qui avaient reçu de la prégabaline par voie orale (à raison de 50 à 2500 mg/kg) avant et durant l'accouplement avec des femelles non traitées, on a observé un certain nombre d'effets indésirables sur la reproduction et le développement, dont la diminution de la numération et de la motilité des spermatozoïdes, l'augmentation des anomalies des spermatozoïdes, la baisse de la fertilité, la hausse des cas d'expulsion d'embryons avant l'implantation, la diminution du nombre de petits par portée, la baisse du poids des fœtus et l'augmentation de la fréquence des anomalies fœtales. Durant ces études, qui ont duré de 3 à
4 mois, les effets sur les spermatozoïdes et la fertilité étaient réversibles. La dose sans effet toxique sur le pouvoir reproducteur des mâles (100 mg/kg) équivalait à une exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) environ 3 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'être humain.

Par ailleurs, l'examen histopathologique des organes reproducteurs (testicules, épididymes) a révélé des effets indésirables chez les rats exposés à la prégabaline (à raison de 500 à 1250 mg/kg) dans le cadre d'études de toxicité générale d'une durée d'au moins 4 semaines. La dose sans effet toxique, du point de vue histopathologique, sur les organes reproducteurs mâles du rat (250 mg/kg) équivalait à une exposition plasmatique quelque 8 fois supérieure à celle qu'on obtient à la dose maximale recommandée chez l'être humain.

Durant une étude de fertilité menée chez des rates qui avaient reçu de la prégabaline par voie orale (à raison de 500, 1250 ou 2500 mg/kg) avant et durant l'accouplement, de même qu'au début de la gestation, on a observé une perturbation du cycle œstral et une augmentation du nombre de jours avant l'accouplement, et ce, à toutes les doses. Un effet embryocide a été constaté à la dose la plus élevée. Au cours de cette étude, la plus faible dose a donné lieu à une exposition plasmatique environ 9 fois supérieure à celle qu'on observe chez l'être humain traité à la dose maximale recommandée. La dose sans effet toxique sur la reproduction des rates n'a pas été établie. On ne connaît pas la portée Clinique de ces observations relatives à la fertilité des animaux femelles.

**Données chez l'être humain**

Durant une étude clinique comparative avec placebo menée à double insu et visant à évaluer les effets de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à raison de 600 mg/jour pendant 3 mois (durée du cycle de spermatogenèse). D'après les résultats de l'analyse du sperme, la prégabaline n'a pas eu d'effets nocifs significatifs sur la fonction reproductrice des hommes en bonne santé, comparativement au placebo (n = 16). Cependant, à cause de la petite taille de l'échantillon et de la brièveté de l'exposition à la prégabaline (seulement un cycle de spermatogenèse), on ne peut pas tirer de conclusion sur les effets que pourrait avoir sur la reproduction une exposition de longue durée à la prégabaline. Aucune étude bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la fonction reproductive chez l'homme.

**Populations particulières**

***Fonction rénale***

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale durant un traitement par la prégabaline seule ou en association avec d'autres médicaments chez des patients avec ou sans antécédents. Dans certains cas, l'arrêt de la prégabaline a corrigé la situation (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation du produit** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**). Comme la prégabaline est éliminée principalement par les reins, la dose doit être réglée en conséquence tant chez les patients âgés que chez les patients en insuffisance rénale (*voir* **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** *et* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

***Réglage de la dose en cas d'insuffisance rénale***
Chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale notable, on doit réduire la dose quotidienne en conséquence (*voir le tableau 13 sous* **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Considérations posologiques**).

***Grossesse***

**Données précliniques**
La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Elle a toutefois entraîné des manifestations de toxicité foetale chez le rat et le lapin exposés à une dose de prégabaline correspondant à au moins 39 fois l'exposition moyenne chez l'être humain traité à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour (ASC[0-24] : 123 µg•h/mL). Durant une étude de toxicité prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a eu des effets toxiques sur le développement des petits après une exposition au moins 5 fois plus importante que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain. Aucun effet n'a été observé sur le développement après une exposition 2 fois plus élevée que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain (*voir* **TOXICOLOGIE**).

**Données chez l'être humain**

***Femmes enceintes***
Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez la femme enceinte. Par conséquent, on ne doit employer la prégabaline durant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques auxquels le foetus est exposé.

Il faut encourager les patientes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry si elles deviennent enceintes. Ce registre sert à collecter des données sur l'innocuité des anticonvulsivants que peuvent prendre les femmes pendant la grossesse pour traiter des affections comme l'épilepsie, les troubles de l'humeur et la douleur chronique. On cherche notamment à déterminer la fréquence des malformations majeures, telles que les malformations cardiaques, le spina bifida et les fentes labiales, chez les nourrissons dont la mère a été exposée à un anticonvulsivant durant la grossesse. Pour s'inscrire au registre, les patientes peuvent composer le numéro sans frais 1-

888-233-2334, et pour en savoir davantage, elles peuvent consulter le site http://www.aedpregnancyregistry.org/ (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Renseignements à communiquer aux patients).

***Travail et accouchement***
On ne connaît pas les effets de la prégabaline sur le travail et l'accouchement. Durant l'étude prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a prolongé la gestation et provoqué la dystocie après une exposition au moins 47 fois plus importante que l'exposition moyenne chez l'être humain (ASC[0-24] : 123 µg•h/mL) à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour (*voir* **TOXICOLOGIE**).

***Femmes qui allaitent***
La prégabaline est excrétée dans le lait maternel. Étant donné que l'on n'a pas établi l'innocuité de la prégabaline chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé durant l'emploi de ce médicament. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par la prégabaline, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement pour la mère (voir TOXICOLOGIE). Il faut avertir les patientes d'informer leur médecin si elles allaitent.

On a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline administrée à raison de 150 mg toutes les 12 heures (dose quotidienne de 300 mg) chez 10 femmes qui allaitaient et qui avaient accouché au moins 12 semaines auparavant. La prégabaline a été excrétée dans le lait maternel; les concentrations maximales moyennes et les concentrations moyennes à l'état d'équilibre mesurées dans le lait maternel correspondaient respectivement à environ 53 et 76 % de celles mesurées dans le plasma maternel. Selon les estimations, la dose quotidienne moyenne de prégabaline excrétée dans le lait maternel qui a été ingérée par les nourrissons (en supposant qu'ils aient consommé en moyenne 150 mL/kg/jour de lait maternel) était de 0,31 mg/kg/jour, ce qui représente approximativement 7 % de la dose quotidienne totale (en mg/kg) administrée à leurs mères.

***Enfants (< 18 ans)***
L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ont pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans).

***Personnes âgées (> 65 ans)***
Des 1831 patients qui ont reçu de la prégabaline au cours des études portant sur la douleur neuropathique, 528 avaient entre 65 et 74 ans, et 452 avaient franchi le cap des 75 ans. Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces patients et les sujets plus jeunes. La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge. En général, la fréquence des effets indésirables n'augmentait pas en fonction de l'âge.

**Élévation du taux de créatine kinase**
Des élévations du taux de créatine kinase sont survenues durant le traitement par la prégabaline. La différence moyenne entre le taux de créatine kinase de départ et la valeur maximale atteinte était de 60 U/L chez les patients traités et de 28 U/L chez les sujets témoins. Durant tous les essais comparatifs, qui ont porté sur plusieurs types de patients, le taux de créatine kinase a atteint ou dépassé 3 fois la limite normale supérieure chez 2 % des patients traités par la prégabaline et 1 % des sujets témoins. Durant les essais cliniques antérieurs à la commercialisation, 3 des sujets qui recevaient la prégabaline ont rapporté des effets qualifiés de rhabdomyolyse. Le lien de causalité entre ces manifestations de myopathie et la prise de prégabaline n'a pas été élucidé, car les rapports de cas faisaient mention de facteurs pouvant avoir causé ces effets ou contribué à leur survenue. Le prescripteur doit dire au patient de rapporter sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si ces symptômes s'accompagnent de malaises ou de fièvre. Il faut abandonner le traitement par la prégabaline en présence de myopathie diagnostiquée ou présumée, ou encore d'élévation marquée du taux de créatine kinase.

**Altérations des paramètres biologiques, baisse de la numération plaquettaire**
Une baisse de la numération plaquettaire est survenue durant la prise de prégabaline. La plus importante baisse s'est établie en moyenne à 20 x 103/L chez les sujets traités, comparativement à 11 x 103/L chez les patients témoins. Selon la base de données globale où sont versés les résultats des essais comparatifs, une baisse de la numération plaquettaire pouvant avoir une portée clinique significative (correspondant à un chiffre de 20 % inférieur à la valeur de départ et inférieur à 150 x 103/L) est survenue chez 2 % des sujets témoins et chez 3 % des patients ayant reçu la prégabaline.

Durant les essais comparatifs avec répartition aléatoire, l'emploi de la prégabaline n'a pas entraîné d'augmentation de la fréquence des effets indésirables de type hémorragique.

**Altérations de l'électrocardiogramme (ECG), allongement de l'intervalle PR**
Un léger allongement de l'intervalle PR est survenu durant l'emploi de la prégabaline. Au cours de l'analyse des ECG réalisés durant les essais cliniques, on a observé que l'intervalle PR s'était allongé de 3 à 6 ms en moyenne durant l'emploi de doses de prégabaline égales ou supérieures à 300 mg/jour. Cette différence moyenne n'était pas liée à une augmentation du risque que l'intervalle PR de départ allonge d'au moins 25 %, à une hausse du pourcentage de sujets chez qui cet intervalle a dépassé les 200 ms durant le traitement ni à une augmentation du risque de survenue d'un bloc AV du deuxième ou du troisième degré.

**Renseignements à communiquer aux patients**
Le médecin qui prescrit MYLAN-PREGABALIN doit fournir les informations suivantes aux patients :

1. **OEdème angioneurotique** : Les patients doivent savoir que la prise de MYLAN-PREGABALIN peut causer un oedème angioneurotique, se manifestant par une enflure du visage, de la bouche (lèvres, gencives et langue) et du cou (larynx et pharynx), susceptible d'entraîner une incapacité respiratoire potentiellement mortelle. Il faut leur indiquer de cesser leur traitement par MYLAN-PREGABALIN et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent ces symptômes.

2. **Hypersensibilité** : Les patients doivent savoir que des cas d'hypersensibilité (respiration sifflante, dyspnée, éruption cutanée, urticaire et formation de vésicules) ont été signalés en lien avec le prégabaline. Il faut leur indiquer de cesser leur traitement par MYLAN-PREGABALIN et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent ces symptômes.

3. **Comportements et idées suicidaires** : Il convient d'encourager les patients, ainsi que leur famille et leurs aidants, à surveiller l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires et à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent.

4. **Étourdissements et somnolence** : Il faut avertir les patients que la prise de MYLAN-PREGABALIN peut causer des étourdissements, de la somnolence, une vision trouble et d'autres signes et symptômes touchant le SNC. En conséquence, il faut les prévenir de ne pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni s'adonner à quelque autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient pris la prégabaline suffisamment longtemps pour déterminer si elle affecte leurs capacités mentales, visuelles et/ou motrices.

5. **OEdème et gain de poids** : Il faut avertir les patients que la prise de MYLAN-PREGABALIN peut causer de l'oedème et un gain de poids. Il faut aussi les informer que l'emploi concomitant de MYLAN-PREGABALIN et d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones peut se traduire par l'intensification de l'oedème et du gain pondéral. Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, l'association de ces produits peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque.

6. **Arrêt subit ou rapide du traitement** : Il faut aviser les patients de prendre MYLAN-PREGABALIN tel qu'il leur a été prescrit par le médecin. L'arrêt subit ou rapide du traitement par la prégabaline peut occasionner de l'insomnie, des nausées, des céphalées, de l'anxiété, de l'hyperhidrose ou de la diarrhée.

7. **Troubles visuels** : Il faut avertir les patients que la prise de MYLAN-PREGABALIN peut causer des troubles visuels. Il convient d'informer les patients de prévenir leur médecin en cas de troubles de la vision (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction visuelle).

8. **Douleur, sensibilité et faiblesse musculaires** : Il faut avertir les patients de rapporter sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée, surtout si ces symptômes s'accompagnent de malaises ou de fièvre.

9. **Emploi concomitant de dépresseurs du SNC et d'alcool** : Il faut avertir les patients qui doivent recevoir un dépresseur du SNC (p. ex., opiacé ou benzodiazépine) en même temps que MYLAN-PREGABALIN de la possibilité que les effets indésirables touchant le SNC, comme la somnolence, soient encore plus marqués.

   Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'insuffisance respiratoire et de coma chez des patients traités par la prégabaline seule ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC.

Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement par MYLAN-PREGABALIN, à cause du risque de potentialisation de l'altération des capacités motrices et de la sédation liées à la consommation d'alcool.

10. **Femmes enceintes :** Il faut dire aux patientes d'avertir leur médecin si elles tombent enceintes ou prévoient le devenir durant le traitement, ou si elles allaitent ou prévoient allaiter durant le traitement.

    Il faut encourager les patientes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry si elles deviennent enceintes. Ce registre sert à collecter des données sur l'innocuité des anticonvulsivants que peuvent prendre les femmes pendant la grossesse pour traiter des affections comme l'épilepsie, les troubles de l'humeur et la douleur chronique. Pour s'inscrire au registre, les patientes peuvent composer le numéro sans frais 1-888-233-2334, et pour en savoir davantage, elles peuvent consulter le site http://www.aedpregnancyregistry.org/ (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières,** *Femmes enceintes*).

11. **Études de reproduction sur des animaux mâles :** Il faut avertir les hommes qui prennent MYLAN-PREGABALIN et prévoient devenir pères du risque de tératogénicité d'origine paternelle. Durant les études précliniques menées sur le rat, l'exposition à la prégabaline a entraîné la hausse du risque de tératogénicité d'origine paternelle (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Fonction sexuelle/reproduction**). La portée clinique de cette observation n'est pas claire.

12. **Peau :** Il faut aviser les patients diabétiques de porter une attention particulière à l'état de leur peau durant le traitement par MYLAN-PREGABALIN. Des ulcères cutanés sont apparus chez certains animaux qui recevaient de la prégabaline, mais on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence des lésions cutanées durant l'emploi de prégabaline dans le cadre des essais cliniques (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Toxicologie préclinique**).

Il faut avertir les patients de l'existence d'un dépliant d'information préparé à leur intention et leur dire de lire ce dépliant avant de commencer à prendre MYLAN-PREGABALIN.

**Toxicologie préclinique**

***Carcinogenèse***

Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des tumeurs vasculaires malignes (angiosarcomes) a été observée chez des souris de 2 souches (B6C3F1 et CD-1) qui avaient reçu de la prégabaline à même leur nourriture, à raison de 200, 1000 ou 5000 mg/kg durant 2 ans. L'exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) chez les souris ayant reçu la plus faible dose liée à l'augmentation de la fréquence d'angiosarcome était à peu près égale à l'exposition observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. La dose sans effet inducteur sur l'angiosarcome chez la souris n'a pas été établie. Durant une étude approfondie menée sur des souris B6C3F1 femelles, on a observé une élévation de la fréquence d'angiosarcome, conforme aux résultats des études antérieures, durant l'exposition chronique (24 mois) à des doses de prégabaline de 1000 mg/kg, mais pas de 50 ou

200 mg/kg. L'abandon des doses de 1000 mg/kg après 12 mois n'a pas entraîné de baisse significative de la fréquence d'angiosarcome relevée après 24 mois. Durant 2 études menées sur des rats Wistar, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé après l'administration de prégabaline à même la nourriture, durant 2 ans à des doses (50, 150 ou 450 mg/kg chez le mâle et 100, 300 ou 900 mg/kg chez la femelle) entraînant chez le mâle et la femelle une exposition plasmatique équivalant respectivement à près de 14 et de 24 fois celle qu'on observe chez l'être humain à la dose maximale recommandée. La portée clinique de cette observation effectuée chez la souris est inconnue.

***Mutagenèse***
D'après les résultats d'une batterie de tests effectués in vitro et in vivo, la prégabaline n'est pas génotoxique. Elle ne s'est pas révélée mutagène lors des épreuves in vitro effectuées sur des bactéries et des cellules mammaliennes, ni clastogène sur les systèmes mammaliens in vitro et in vivo. Elle n'a pas stimulé la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de souris ou de rat.

**Affections cutanées**
Durant l'étude de la toxicité de doses multiples menée sur le rat et le singe, on a observé des lésions cutanées allant de l'érythème à la nécrose. La cause de ces lésions est inconnue; le risque de lésions cutanées est 2 fois plus élevé à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'humain. Les lésions cutanées les plus graves, comportant une nécrose, ont été liées à une exposition (exprimée par l'ASC plasmatique) à la prégabaline environ de 3 à 8 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Aucune augmentation de la fréquence des lésions cutanées n'a été observée durant les essais cliniques.

**Lésions oculaires**
On a observé des lésions oculaires (caractérisées par l'atrophie rétinienne [incluant la dépopulation des cellules photoréceptrices] et/ou l'inflammation ou la minéralisation de la cornée) durant 2 études du potentiel cancérogène à vie menées sur le rat Wistar. Ces lésions sont survenues après une exposition (ASC plasmatique) à la prégabaline au moins 2 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée chez l'être humain (600 mg/jour). La dose sans effet toxique pour l'oeil n'a pas été établie. On n'a pas observé de lésion semblable durant les études du potentiel cancérogène à vie menées sur des souris de 2 souches différentes ni chez des singes traités durant 1 an. On ne connaît pas la portée clinique de ces observations effectuées chez le rat.

**Surveillance et épreuves de laboratoire**
Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par MYLAN-PREGABALIN à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## EFFETS INDÉSIRABLES

**Aperçu des effets indésirables du médicament**
**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement la réalité; il ne faut pas non plus les comparer aux taux observés durant les essais cliniques portant sur un autre médicament.*

*Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour reconnaître les manifestations indésirables liées aux médicaments et pour avoir une estimation des taux.*

Plus de 8666 patients ont reçu de laprégabaline dans le cadre d'études comparatives et non comparatives menées durant la phase de développement de la prégabaline, avant sa commercialisation. De ce nombre, 83 % ont été exposés à des doses de 300 mg/jour ou plus, et 32 %, à des doses d'au moins 600 mg/jour. L'exposition à la prégabaline a duré au moins 6 mois, 1 an et 2 ans pour quelque 4010, 2415 et 939 patients, respectivement. Durant les essais comparatifs, 1831 patients souffrant de douleur neuropathique ont pris de la prégabaline. Durant tous les essais, comparatifs ou non, ayant porté sur la fibromyalgie, 3446 sujets ont reçu des doses variant entre 150 et 600 mg/jour de prégabaline. Au total, 969 sujets ont pris de la prégabaline durant au moins 6 mois et 440, durant au moins 1 an. On n'a pas évalué les doses dépassant 600 mg/jour.

Dans le cadre d'une étude comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière, 137 patients ont reçu au hasard un placebo (n = 67) ou de la prégabaline (n = 70) à des doses croissantes (150-600 mg/jour). Cette étude comparative a été suivie d'un essai ouvert au cours duquel 103 patients ont pris de la prégabaline (150-600 mg/jour). La durée médiane du traitement au cours des phases à double insu et ouverte pour les sujets ayant poursuivi leur traitement dans le cadre de l'essai de prolongation a été de 608 jours (extrêmes : 14 et 1248). Soixante-neuf sujets (67 %) ont reçu de la prégabaline pendant au moins 1 an et 31 (30,1 %) l'ont reçue pendant au moins 2 ans lors de la phase ouverte.

***Effets indésirables les plus fréquents durant l'ensemble des études cliniques comparatives de précommercialisation portant sur la douleur neuropathique***

Les effets indésirables observés le plus souvent (chez au moins 5 % des patients et 2 fois plus souvent que dans les groupes témoins) chez les patients traités par la prégabaline étaient les suivants : étourdissements, somnolence, oedème périphérique et sécheresse buccale. Ces manifestations étaient généralement d'intensité légère à modérée.

***Abandons motivés par des effets indésirables au cours des études cliniques comparatives de précommercialisation***

Le taux d'abandons imputables aux effets indésirables durant l'ensemble des études comparatives antérieures à la commercialisation s'élevait à 14 % chez les patients sous prégabaline et à 7 % chez les patients sous placebo. Les étourdissements et la somnolence constituaient les principaux motifs d'abandon (≥ 2 %) dans les groupes traités. Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon plus souvent dans les groupes traités par la prégabaline que dans les groupes témoins étaient l'ataxie (1 %) ainsi que l'asthénie, la confusion, les céphalées et les nausées (< 1 % pour chacun de ces effets).
Durant les études comparatives de précommercialisation portant sur la douleur neuropathique, la fréquence d'abandons motivés par des effets indésirables s'est élevée à 11 % dans le cas de la prégabaline et à 5 % dans celui du placebo. Les motifs d'abandon invoqués le plus souvent (≥ 2 %)

dans les groupes traités par la prégabaline étaient les étourdissements et la somnolence. Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon plus souvent dans les groupes traités par la prégabaline que dans les groupes témoins étaient la confusion (1 %) ainsi que l'asthénie, l'oedème périphérique et l'ataxie (< 1 % pour chacun de ces effets).

***Fréquence des effets indésirables au cours des études cliniques comparatives de précommercialisation portant sur la douleur neuropathique***

Dans les résumés, on a réparti les effets recensés par les investigateurs en diverses catégories condensées et normalisées suivant le dictionnaire *COSTART IV*. Le prescripteur doit être conscient qu'il ne peut se fier aux données des tableaux 1 à 8 pour prévoir la fréquence des effets indésirables dans sa pratique habituelle, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs peuvent différer de ceux qu'on observait durant les études cliniques. De même, on ne peut pas comparer directement les fréquences indiquées aux résultats d'autres essais cliniques portant sur des indications ou des traitements différents ou réunissant des investigateurs différents. Un coup d'oeil aux tableaux permet toutefois au prescripteur d'estimer la contribution relative du médicament et des facteurs extérieurs à la fréquence d'effets indésirables relevée dans la population étudiée.

***Effets indésirables signalés lors des études comparatives de précommercialisation portant sur la douleur neuropathique***

Neuropathie diabétique périphérique

Le tableau 1 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de douleur due à une neuropathie diabétique périphérique dans au moins 1 des groupes recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. La majorité des patients recevant la prégabaline durant ces études ont éprouvé des effets indésirables d'intensité tout au plus légère ou modérée. Au cours de ces études, 979 patients ont reçu de la prégabaline et 459, un placebo, pendant une période maximale de 13 semaines.

**Tableau 1. Fréquence (%) des effets indésirables survenus Durant le traitement au cours des etudes comparatives avec placebo portent sur la douleur due à la neuropathie diabétique périphérique (effets survenus chez au moins 2 % des patients traits par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)**

| **Appareil ou système**<br>**Terme privilégié** | **Placebo**<br>**(N = 459)**<br>**%** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **75**<br>**(N = 77)**<br>**%** | **150**<br>**(N = 212)**<br>**%** | **300**<br>**(N = 321)**<br>**%** | **600**<br>**(N = 369)**<br>**%** |
| **Ensemble de l'organisme** | | | | | |
| Infection | 6,1 | 3,9 | 7,5 | 8,4 | 4,6 |
| Asthénie | 2,4 | 3,9 | 1,9 | 4,4 | 7,3 |
| Douleur | 3,9 | 5,2 | 4,2 | 2,5 | 4,9 |
| Lésion accidentelle | 2,8 | 5,2 | 2,4 | 2,2 | 5,7 |
| Dorsalgie | 0,4 | 0,0 | 2,4 | 1,2 | 1,9 |
| Douleur thoracique | 1,1 | 3,9 | 1,4 | 1,2 | 1,6 |

| Appareil ou système<br>Terme privilégié | Placebo<br>(N = 459)<br>% | Prégabaline (mg/jour) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 75<br>(N = 77)<br>% | 150<br>(N = 212)<br>% | 300<br>(N = 321)<br>% | 600<br>(N = 369)<br>% |
| OEdème de la face | 0,4 | 0,0 | 0,9 | 0,9 | 2,2 |
| **Appareil digestif** | | | | | |
| Sécheresse buccale | 1,1 | 2,6 | 1,9 | 4,7 | 6,5 |
| Constipation | 1,5 | 0,0 | 2,4 | 3,7 | 6,0 |
| Diarrhée | 4,8 | 5,2 | 2,8 | 1,9 | 3,0 |
| Flatulence | 1,3 | 2,6 | 0 | 2,2 | 2,7 |
| Vomissements | 1,5 | 1,3 | 0,9 | 2,2 | 1,1 |
| **Système sanguin et lymphatique** | | | | | |
| Ecchymoses 0,2 | | 2,6 | 0,5 | 0,6 | 0,3 |
| **Métabolisme et nutrition** | | | | | |
| OEdème périphérique | 2,4 | 3,9 | 6,1 | 9,3 | 12,5 |
| Gain pondéral | 0,4 | 0,0 | 4,2 | 3,7 | 6,2 |
| OEdème | 0,0 | 0,0 | 1,9 | 4,0 | 1,9 |
| Hypoglycémie | 1,1 | 1,3 | 3,3 | 1,6 | 1,1 |
| **Système nerveux** | | | | | |
| Étourdissements | 4,6 | 7,8 | 9,0 | 23,1 | 29,0 |
| Somnolence | 2,6 | 3,9 | 6,1 | 13,1 | 16,3 |
| Neuropathie | 3,5 | 9,1 | 1,9 | 2,2 | 5,4 |
| Ataxie | 1,3 | 6,5 | 0,9 | 2,2 | 4,3 |
| Vertiges | 1,1 | 1,3 | 1,9 | 2,5 | 3,5 |
| Confusion | 0,7 | 0,0 | 1,4 | 2,2 | 3,3 |
| Euphorie | 0,0 | 0,0 | 0,5 | 3,4 | 1,6 |
| Anomalie de la pensée[a] | 0,0 | 1,3 | 0,0 | 0,9 | 3,0 |
| Anomalie de la démarche | 0,0 | 1,3 | 0,0 | 0,6 | 2,7 |
| Ralentissement des réflexes | 1,7 | 3,9 | 0,5 | 1,2 | 1,4 |
| Amnésie | 0,2 | 2,6 | 0,9 | 0,0 | 2,2 |
| Hypoesthésie | 0,7 | 2,6 | 0,0 | 0,0 | 0,8 |
| Hyperalgésie | 0,2 | 2,6 | 0,0 | 0,0 | 0,3 |
| **Appareil respiratoire** | | | | | |
| Dyspnée | 0,7 | 2,6 | 0,0 | 1,9 | 1,9 |
| **Peau et annexes cutanées** | | | | | |
| Prurit | 1,3 | 2,6 | 0,0 | 0,9 | 0,0 |
| **Organes des sens** | | | | | |
| Vision trouble[b] | 1,5 | 2,6 | 1,4 | 2,8 | 5,7 |
| Conjonctivite | 0,2 | 2,6 | 1,4 | 0,6 | 0,3 |

[a]Les anomalies de la pensée désipgnent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.
[b] Terme proper aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

### *Abandons signalés lors des études cliniques comparatives portant sur la neuropathie diabétique périphérique*

Quelque 9 % des patients sous prégabaline et 4 % des patients sous placebo ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur la neuropathie diabétique périphérique à cause d'effets indésirables. Le tableau 2 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

**Tableau 2. Effets indésirables ayant le plus souvent mené (> 2 % des patients) à l'abandon au cours des etudes comparatives avec placebo portent sur la douleur neuropathique due à la neuropathie diabétique périphérique**

| Nombre (%) de patients | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Terme privilégié dans *COSTART*** | **Placebo (n = 459)** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
| | | **75 (n = 77)** | **150 (n = 212)** | **300 (n = 321)** | **600 (n = 369)** |
| Étourdissements | 2 (0,4) | 0 (0,0) | 3 (1,4) | 6 (1,9) | 21 (5,7) |
| Somnolence | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 5 (1,6) | 15 (4,1) |

## Névralgies postzostériennes

Le tableau 3 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de névralgies postzostériennes dans au moins 1 des groupes recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. Chez la majorité des patients traités par la prégabaline durant ces études, ces effets indésirables ont été tout au plus légers ou modérés. Au cours de ces études, 852 patients ont reçu de la prégabaline et 398, un placebo, pendant une période maximale de 13 semaines.

**Tableau 3. Fréquence (%) des effets indésirables survenus Durant le traitement au cours des etudes comparatives avec placebo portent sur les névralgies postzostériennes (effets survenus chez au moins 2 % des patients traits par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)**

| **Appareil ou système Terme privilégié** | **Placebo (n = 398) %** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **75 (n = 84) %** | **150 (n = 302) %** | **300 (n = 312) %** | **600 (n = 154) %** |
| **Ensemble de l'organisme** | | | | | |
| Infection | 3,5 | 14,3 | 8,3 | 6,4 | 2,6 |
| Céphalées | 5,3 | 4,8 | 8,9 | 4,5 | 8,4 |
| Douleur | 3,8 | 4,8 | 4,3 | 5,4 | 4,5 |
| Asthénie | 4,0 | 3,6 | 5,0 | 2,6 | 5,2 |
| Lésion accidentelle | 1,5 | 3,6 | 2,6 | 3,2 | 5,2 |
| Syndrome grippal | 1,3 | 1,2 | 1,7 | 2,2 | 1,3 |
| OEdème de la face | 0,8 | 0,0 | 1,7 | 1,3 | 3,2 |
| Malaise | 1,0 | 2,4 | 0,3 | 0,6 | 0,0 |
| **Système cardiovasculaire** | | | | | |
| Vasodilatation | 1,3 | 2,4 | 1,0 | 0,6 | 0,0 |
| **Appareil digestif** | | | | | |
| Sécheresse buccale | 2,8 | 7,1 | 7,0 | 6,1 | 14,9 |
| Constipation | 2,3 | 3,6 | 4,6 | 5,4 | 5,2 |
| Diarrhée | 4,0 | 2,4 | 4,3 | 3,5 | 4,5 |
| Flatulence | 1,0 | 2,4 | 1,3 | 1,6 | 3,2 |

| Appareil ou système Terme privilégié | Placebo (n = 398) % | Prégabaline (mg/jour) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 75 (n = 84) % | 150 (n = 302) % | 300 (n = 312) % | 600 (n = 154) % |
| Vomissements | 0,8 | 1,2 | 0,7 | 2,9 | 2,6 |
| **Métabolisme et nutrition** | | | | | |
| OEdème périphérique | 3,5 | 0,0 | 7,9 | 15,7 | 16,2 |
| Gain pondéral | 0,3 | 1,2 | 1,7 | 5,4 | 6,5 |
| OEdème | 1,3 | 0,0 | 1,0 | 2,2 | 5,8 |
| Hyperglycémie | 0,8 | 2,4 | 0,3 | 0,0 | 0,0 |
| **Système nerveux** | | | | | |
| Étourdissements | 9,3 | 10,7 | 17,9 | 31,4 | 37,0 |
| Somnolence | 5,3 | 8,3 | 12,3 | 17,9 | 24,7 |
| Ataxie | 0,5 | 1,2 | 2,0 | 5,4 | 9,1 |
| Anomalie de la démarche | 0,5 | 0,0 | 2,0 | 3,8 | 7,8 |
| Confusion | 0,3 | 1,2 | 2,3 | 2,9 | 6,5 |
| Anomalie de la pensée[a] | 1,5 | 0,0 | 1,7 | 1,3 | 5,8 |
| Incoordination | 0,0 | 2,4 | 1,7 | 1,3 | 2,6 |
| Amnésie | 0,0 | 0,0 | 1,0 | 1,3 | 3,9 |
| Trouble du langage | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 1,3 | 3,2 |
| Insomnie | 1,8 | 0,0 | 0,7 | 2,2 | 0,0 |
| Euphorie | 0,0 | 2,4 | 0,0 | 1,3 | 1,3 |
| Nervosité | 0,5 | 0,0 | 1,0 | 0,3 | 2,6 |
| Tremblements | 1,5 | 1,2 | 0,0 | 1,0 | 2,6 |
| Hallucinations | 0,0 | 0,0 | 0,3 | 0,3 | 3,2 |
| Hyperesthésie | 0,3 | 2,4 | 0,3 | 0,0 | 1,3 |
| **Appareil respiratoire** | | | | | |
| Bronchite | 0,8 | 0,0 | 1,3 | 1,0 | 2,6 |
| Pharyngite | 0,8 | 0,0 | 2,6 | 0,6 | 0,6 |
| Rhinite | 1,8 | 1,2 | 0,7 | 0,6 | 3,2 |
| **Peau et annexes cutanées** | | | | | |
| Éruptions | 3,0 | 2,4 | 2,0 | 2,9 | 5,2 |
| Organes des sens | | | | | |
| Vision trouble[b] | 2,5 | 1,2 | 5,0 | 5,1 | 9,1 |
| Diplopie | 0,0 | 0,0 | 1,7 | 1,9 | 3,9 |
| Anomalie de la vision | 0,3 | 0,0 | 1,0 | 1,6 | 5,2 |
| **Appareil génito-urinaire** | | | | | |
| Infection des voies urinaires | 1,5 | 0,0 | 2,3 | 1,6 | 3,2 |

[a] Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manqued'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.
[b] Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

## Abandons signalés lors des études cliniques comparatives portant sur les névralgies postzostériennes

Quelque 14 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients témoins ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur les névralgies postzostériennes à cause d'effets indésirables. Le tableau 4 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

**Tableau 4. Effets indésirables ayant le plus souvent mené 9> 2% des patients) à l'abandon succours des etudes comparatives portent sur les névralgies postzostériennes**

| Nombre (%) de patients | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Terme privilégié dans *COSTART*** | **Placebo (n = 398)** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
| | | **75 (n = 84)** | **150 (n = 302)** | **300 (n = 312)** | **600 (n = 154)** |
| Étourdissements | 3 (0,8) | 0 (0,0) | 11 (3,6) | 12 (3,8) | 12 (7,8) |
| Somnolence | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 6 (2,0) | 12 (3,8) | 10 (6,5) |
| Confusion | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 2 (0,7) | 5 (1,6) | 8 (5,2) |
| OEdème périphérique | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 2 (0,7) | 5 (1,6) | 5 (3,2) |
| Ataxie | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,3) | 5 (1,6) | 4 (2,6) |
| Anomalie de la démarche | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (1,3) | 4 (2,6) |
| Hallucinations | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 1 (0,3) | 4 (2,6) |
| Sécheresse buccale | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 4 (2,6) |

Fréquence des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement
Les effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement sont exposés aux tableaux 5 (neuropathie diabétique périphérique), 6 (névralgies postzostériennes) et 7 (fibromyalgie).

**Tableau 5. Fréquence (%) des effets indésirables lies à la dose survenus le plus souvent Durant les etudes comparatives avec placebo portent sur la douleur neuropathique due à laneuropathie diabétique périphérique**

| **Effet indésirable Terme privilégié** | **Placebo (n = 459) %** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **75 (n = 77) %** | **150 (n = 212) %** | **300 (n = 321) %** | **600 (n = 369) %** |
| Étourdissements | 4,6 | 7,8 | 9,0 | 23,1 | 29,0 |
| Somnolence | 2,6 | 3,9 | 6,1 | 13,1 | 16,3 |
| OEdème périphérique | 2,4 | 3,9 | 6,1 | 9,3 | 12,5 |
| Asthénie | 2,4 | 3,9 | 1,9 | 4,4 | 7,3 |
| Sécheresse buccale | 1,1 | 2,6 | 1,9 | 4,7 | 6,5 |
| Gain pondéral | 0,4 | 0,0 | 4,2 | 3,7 | 6,2 |
| Constipation | 1,5 | 0,0 | 2,4 | 3,7 | 6,0 |
| Vision trouble[a] | 1,5 | 2,6 | 1,4 | 2,8 | 5,7 |

[a] Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

**Tableau 6. Fréquence (%) des effets indésirables lies à la dose survenus le plus souvent Durant les etudes comparatives avec placebo portant sur les névralgies postzostériennes**

| Effet indésirable Terme privilégié | Placebo (n = 398) % | Prégabaline (mg/jour) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 75 (n = 84) | 150 (n = 302) | 300 (n = 312) | 600 (n = 154) |
| Étourdissements | 9,3 | 10,7 | 17,9 | 31,4 | 37,0 |
| Somnolence | 5,3 | 8,3 | 12,3 | 17,9 | 24,7 |
| OEdème périphérique | 3,5 | 0,0 | 7,9 | 15,7 | 16,2 |
| Sécheresse buccale | 2,8 | 7,1 | 7,0 | 6,1 | 14,9 |
| Vision trouble[a] | 2,5 | 1,2 | 5,0 | 5,1 | 9,1 |
| Ataxie | 0,5 | 1,2 | 2,0 | 5,4 | 9,1 |
| Gain pondéral | 0,3 | 1,2 | 1,7 | 5,4 | 6,5 |
| Anomalie de la démarche | 0,5 | 0,0 | 2,0 | 3,8 | 7,8 |

[a] Terme proper aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*

**Tableau 7. Fréquence (%) des effets indésirables lies à la dose survenus le plus souvent Durant les etudes comparatives avec placebo portant sur la douleur associée à la fibromyalgia**

| Par organe ou appareil Terme privilégié (MedDRA version 10.1) | Placebo (n = 689) % | Prégabaline (mg/jour) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 150 (n = 132) % | 300 (n = 685) % | 450 (n = 687) % | 600 (n = 564) % |
| Étourdissements | 10,4 | 22,7 | 32,6 | 42,5 | 46,5 |
| Somnolence | 4,6 | 12,9 | 18,5 | 19,9 | 20,7 |
| Gain pondéral | 2,5 | 7,6 | 11,1 | 10,0 | 13,7 |
| OEdème périphérique | 2,5 | 5,3 | 6,7 | 6,4 | 10,8 |
| Sécheresse buccale | 1,7 | 6,8 | 6,7 | 9,2 | 9,4 |
| Constipation | 2,8 | 3,8 | 5,8 | 6,8 | 9,2 |
| Fatigue | 5,4 | 4,5 | 7,2 | 8,4 | 8,2 |
| Troubles de l'équilibre | 0,1 | 1,5 | 3,2 | 4,9 | 6,9 |
| Troubles de l'attention | 1,3 | 3,8 | 4,4 | 6,4 | 6,9 |
| Hausse de l'appétit | 1,3 | 3,8 | 3,4 | 4,5 | 5,5 |
| Euphorie | 0,9 | 1,5 | 4,1 | 4,8 | 5,1 |

***Effets indésirables signalés lors d'une étude clinique comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière***

Les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement (survenus à une fréquence ≥ 5 % et égale ou supérieure à 2 fois celle observée dans le groupe placebo) chez les patients traités par la prégabaline ont été les suivants : somnolence, étourdissements, asthénie, sécheresse buccale, oedème, myasthénie, constipation, anomalies de la pensée, amblyopie et amnésie. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Le tableau 8 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. Chez la majorité des patients traités par la prégabaline, ces effets indésirables ont été tout au plus légers ou modérés. Au cours de cette étude, 70 patients ont reçu de la prégabaline et 67, un placebo, pendant une période maximale de 12 semaines.

**Tableau 8. Fréquence (%) des effets indésirables survenus Durant le traitement au cours d'une etude comparative avec placebo portant sur la douleur neuropathique centrate secondaire à une lesion de la moelle épinière (effets survenus chez au moins 2% des patients traits par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe placebo)**

| Appareil ou système<br>Terme privilégié | Placebo<br>N = 67<br>% | Prégabaline<br>(150 Ŕ 600 mg/jour)<br>N = 70<br>% |
|---|---|---|
| **Ensemble de l'organisme** | | |
| Asthénie | 6,0 | 15,7 |
| Infection | 6,0 | 8,6 |
| Distension abdominale | 0,0 | 4,3 |
| Douleur | 1,5 | 4,3 |
| Dorsalgie | 1,5 | 2,9 |
| Cellulite | 0,0 | 2,9 |
| Syndrome grippal | 1,5 | 2,9 |
| Cervicalgie | 1,5 | 2,9 |
| **Système cardiovasculaire** | | |
| Hypotension | 0,0 | 2,9 |
| **Appareil digestif** | | |
| Sécheresse buccale | 3,0 | 15,7 |
| Constipation | 6,0 | 12,9 |
| Gastro-entérite | 0,0 | 2,9 |
| Augmentation de l'appétit | 0,0 | 2,9 |
| **Métabolisme et nutrition** | | |
| OEdème | 0,0 | 12,9 |
| OEdème périphérique | 6,0 | 10,0 |
| Gain pondéral | 0,0 | 4,3 |
| **Appareil locomoteur** | | |
| Myasthénie | 4,5 | 8,6 |
| Troubles articulaires | 0,0 | 2,9 |
| **Système nerveux** | | |
| Somnolence | 9,0 | 41,4 |
| Étourdissements | 9,0 | 24,3 |
| Amnésie | 3,0 | 10,0 |
| Anomalies de la pensée[a] | 1,5 | 8,6 |

| Appareil ou système<br>Terme privilégié | Placebo<br>N = 67<br>% | Prégabaline<br>(150 Ŕ 600 mg/jour)<br>N = 70<br>% |
|---|---|---|
| Paresthésie | 1,5 | 5,7 |
| Euphorie | 0,0 | 4,3 |
| Troubles du langage | 1,5 | 4,3 |
| Fasciculations | 0,0 | 4,3 |
| Syndrome de sevrage | 0,0 | 4,3 |
| **Peau et annexes cutanées** | | |
| Ulcères cutanés | 1,5 | 4,3 |
| Alopécie | 0,0 | 2,9 |
| Éruptions cutanées vésiculobulleuses | 0,0 | 2,9 |
| **Organes des sens** | | |
| Vision trouble[b] | 3,0 | 8,6 |
| Diplopie | 1,5 | 2,9 |
| Acouphènes | 0,0 | 2,9 |
| **Appareil génito-urinaire** | | |
| Incontinence urinaire | 3,0 | 5,7 |

[a] Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi lestroubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.
[b] Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

### *Abandons signalés lors d'une étude clinique comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière*

Environ 21 % des patients prenant de la prégabaline et 13 % de ceux recevant un placebo ont mis fin à leur participation en raison d'effets indésirables. Le tableau 9 présente les effets indésirables invoqués le plus souvent.

**Tableau 9. Effets indésirables ayant le plus souvent mené (> 2% des patients) à l'abandon au cours d'une etude comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lesion de la moelle épinière**

| Nombre (%) de patients | | |
|---|---|---|
| **Terme privilégié dans *COSTART*** | **Placebo<br>(n = 67)** | **Prégabaline<br>(n = 70)<br>150 – 600 mg/jour** |
| Somnolence | 0 (0,0) | 4 (5,7) |
| OEdème | 0 (0,0) | 4 (5,7) |
| Asthénie | 0 (0,0) | 3 (4,3) |

Dans l'ensemble, les effets indésirables liés au traitement qui ont été signalés le plus souvent durant la phase ouverte de l'étude touchaient le système nerveux central : somnolence (18,4 %), étourdissements (16,5 %) et insomnie (10,7 %). L'asthénie (12,6 %), les nausées (11,7 %) et la constipation (10,7 %) figuraient aussi parmi les effets indésirables fréquents liés au traitement.

### *Effets indésirables les plus fréquents lors des études cliniques comparatives sur la fibromyalgie*

Les étourdissements (37,5), la somnolence (18,6), le gain pondéral (10,6), la sécheresse de la bouche (7,9), la vision brouillée (6,7), l'oedème périphérique (6,1), la constipation (5,8) et les troubles de l'attention (5,3) sont les effets indésirables liés au traitement le plus souvent observés (fréquence ≥ 5 % et le double de la fréquence notée chez les témoins ayant reçu un placebo) chez les sujets traités par la prégabaline. Ces effets indésirables ont été généralement bénins ou modérés.

***Effets indésirables signalés lors des essais cliniques comparatifs sur la fibromyalgie***
Le tableau 10 énumère tous les effets indésirables dont la fréquence a été à la fois ≥ 2 % chez les patients traités par la prégabaline et plus élevée que dans le groupe placebo. Chez la majorité des sujets traités par la prégabaline durant ces études, ces effets ont été d'intensité bénigne à modérée. On a relevé une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence des effets indésirables (*voir le tableau 7*). Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables graves n'a pas beaucoup varié entre les doses faibles et élevées de prégabaline.

**Tableau 10. Fréquence (%) des effets indésirables lies au traitement au cours des etudes comparatives sur la fibromyalgia (chez au moins 2 % des sujets traits par la prégabaline et à une fréquence supérieure à cellw du groupe placebo)**

| **Par organe ou appareil Terme privilégié (MedDRA version 10.1)** | **Placebo (n = 689) %** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | **150 (n = 132) %** | **300 (n = 685) %** | **450 (n = 687) %** | **600 (n = 564) %** |
| **Organes de l'audition et de l'équilibre** | | | | | |
| Vertiges | 0,9 | 1,5 | 3,1 | 3,2 | 3,5 |
| **Organe de la vue** | | | | | |
| Vision brouillée[a] | 1,0 | 8,3 | 5,8 | 6,4 | 10,1 |
| **Appareil digestif** | | | | | |
| Sécheresse buccale | 1,7 | 6,8 | 6,7 | 9,2 | 9,4 |
| Constipation | 2,8 | 3,8 | 5,8 | 6,8 | 9,2 |
| Distension abdominale | 1,5 | 2,3 | 2,2 | 1,9 | 2,0 |
| Flatulence | 1,0 | 0,8 | 0,9 | 2,0 | 2,3 |
| **Effets généraux ou réaction au point d'administration** | | | | | |
| Fatigue | 5,4 | 4,5 | 7,2 | 8,4 | 8,2 |
| OEdème périphérique | 2,5 | 5,3 | 6,7 | 6,4 | 10,8 |
| Sensation générale anormale | 0,3 | 0,8 | 1,9 | 1,9 | 2,0 |
| Sensation ébrieuse | 0 | 0,8 | 2,3 | 1,5 | 2,1 |
| **Infections et infestations** | | | | | |
| Sinusite | 3,0 | 3,8 | 3,6 | 5,2 | 4,1 |
| **Évaluations** | | | | | |
| Gain pondéral | 2,5 | 7,6 | 11,1 | 10,9 | 13,7 |
| **Métabolisme et nutrition** | | | | | |
| Hausse de l'appétit | 1,3 | 3,8 | 3,4 | 4,5 | 5,5 |
| Rétention | 0,7 | 1,5 | 2,2 | 2,0 | 2,0 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| liquidienne | | | | | |
| **Appareil locomoteur et tissu conjonctif** | | | | | |
| Arthralgie | 2,5 | 3,8 | 3,6 | 3,2 | 4,6 |
| Spasmes musculaires | 1,9 | 2,3 | 3,4 | 3,3 | 3,2 |
| **Système nerveux** | | | | | |
| Étourdissements | 10,4 | 22,7 | 32,6 | 42,5 | 46,5 |
| Somnolence | 4,6 | 12,9 | 18,5 | 19,9 | 20,7 |
| Troubles de l'attention | 1,3 | 3,8 | 4,4 | 6,4 | 6,9 |
| Troubles de l'équilibre | 0,1 | 1,5 | 3,2 | 4,9 | 6,9 |
| Troubles de la mémoire | 0,6 | 0,8 | 2,6 | 3,5 | 3,5 |
| Hypoesthésie | 0,6 | 1,5 | 2,0 | 2,8 | 2,3 |
| Tremblements | 0,6 | 0 | 0,6 | 2,9 | 3,0 |
| Léthargie | 0,4 | 2,3 | 1,3 | 0,7 | 1,4 |
| **Psychisme** | | | | | |
| Euphorie | 0,9 | 1,5 | 4,1 | 4,8 | 5,1 |
| Anxiété | 0,9 | 1,5 | 1,9 | 2,5 | 1,8 |
| Confusion | 0,1 | 0 | 2,0 | 1,9 | 2,7 |

[a] Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

### *Abandons pour cause d'effet indésirable au cours des études cliniques comparatives sur la fibromyalgie*

Environ 20 % des sujets traités par la prégabaline et 11 % des témoins ayant reçu un placebo ont abandonné l'étude à cause d'un effet indésirable. Le tableau 11 indique les effets indésirables ayant mené le plus souvent à l'abandon, soit les étourdissements (6,1 %) et la somnolence (3,3 %). Le gain de poids (1,1 %), la vision brouillée (0,8 %) et l'oedème périphérique (0,6 %) sont d'autres effets ayant mené à l'abandon durant les études cliniques sur la fibromyalgie. On a noté une hausse proportionnelle à la dose du taux d'abandon pour cause d'effet indésirable.

**Tableau 11. Effets indésirables le plus souvent en cause (≥ 2 % des sujets) dans les cas d'abandon au cours des études comparatives sur la douleur associée à la fibromyalgia**

| **Nombre de sujets (%)** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Par organe ou appareil Terme privilégié (MedDRA version 10.1)** | **Placebo (n = 689)** | **Prégabaline (mg/jour)** | | | |
| | | **150 (n = 132)** | **300 (n = 675)** | **450 (n = 687)** | **600 (n = 564)** |
| Étourdissements | 0,4 | 1,5 | 4,1 | 6,6 | 9,2 |
| Somnolence | 0,1 | 0,8 | 2,9 | 3,2 | 4,6 |

### *Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement*

Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à

peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Arrêt subit ou rapide du traitement).

**Autres effets observés durant les études de précommercialisation sur la *prégabaline***
Les paragraphes suivants exposent les effets indésirables rapportés durant les études de précommercialisation sur la *prégabaline* (plus de 8600 sujets adultes), exception faite des effets déjà mentionnés dans les tableaux précédents ou ailleurs dans la présente monographie. Dans les tableaux qui suivent, on a classé les effets indésirables suivant une terminologie fondée sur celle du dictionnaire COSTART. Par conséquent, la fréquence indiquée correspond à la proportion des patients (plus de 8600 sujets adultes) exposés à des doses multiples de la prégabaline qui ont ressenti un effet du type mentionné au moins 1 fois alors qu'ils prenaient de la prégabaline. Il importe de souligner que, même si ces effets indésirables sont survenus durant le traitement par la prégabaline, l'emploi de ce médicament n'est pas nécessairement en cause.

**Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 2 %)**

Ces effets, classés par appareil ou système, apparaissent par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont observés à 1 occasion ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les effets peu fréquents sont ceux qui surviennent chez 1 patient par tranche de 100 à 1000; les effets rares se manifestent chez moins de 1 patient sur 1000.

| **Appareil ou système** | **Effets indésirables** |
|---|---|
| **Ensemble de l'organisme** | |
| Fréquents | Syndrome grippal, dorsalgie, réaction allergique, fièvre, oedème généralisé |
| Peu fréquents | Algie cervicale, néoplasme, cellulite, kyste, frissons, malaise, surdosage, candidose, hernie, infectionvirale, réaction de photosensibilité, douleur pelvienne, distension abdominale, abcès, raideur de lanuque, anomalie des résultats des épreuves de laboratoire, augmentation des concentrations dumédicament, carcinome, septicémie, tentative de suicide, réaction non évaluable |
| Rares | Infection fongique, bienfait inattendu, frissons et fièvre, odeur corporelle, diminution desconcentrations du médicament, haleine fétide, obnubilation, réaction au point d'injection,déséquilibre hormonal, hypothermie, infection bactérienne, hémorragie au point d'injection,surdosage intentionnel, trouble des muqueuses, surdosage accidentel, adénome, réactionanaphylactoïde, ascite, douleur rétrosternale, mort, sarcoïdose, mort subite, trouble du systèmeimmunitaire, effet accentué du médicament, douleur au point d'injection, syndrome de lupusérythémateux, erreur de médication, sarcome, choc, tolérance réduite |
| **Système cardiovasculaire** | |
| Fréquents | Hypertension, vasodilatation |
| Peu fréquents | Palpitations, migraine, tachycardie, angiopathie périphérique, anomalie de l'électrocardiogramme,trouble cardiovasculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, infarctusdu myocarde, hypotension, hypotension orthostatique, extrasystoles ventriculaires, fibrillationauriculaire, trouble coronarien, bradycardie, accident vasculaire cérébral, arythmie, ischémiecérébrale, trouble vasculaire, bradycardie sinusale, ischémie |

| | |
|---|---|
| | myocardique, bloc de branche, blocauriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, artériosclérose, thrombophlébite profonde, phlébite,anomalie artérielle, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, trouble vasculaire rétinien, varices |
| Rares | Arrêt cardiaque, anomalie vasculaire, occlusion, tachycardie supraventriculaire, arythmie auriculaire,flutter auriculaire, infarctus cérébral, occlusion coronarienne, thrombophlébite, thrombose,cardiomégalie, extrasystoles, pâleur, bloc AV, bloc AV du deuxième degré, cardiomyopathie,gangrène périphérique, allongement de l'intervalle QT, occlusion de l'artère rétinienne, extrasystolessupraventriculaires, hémorragie cérébrale, intoxication digitalique, arythmie ventriculaire, sténoseaortique, bigéminisme, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque gauche, tachycardieventriculaire, bloc AV complet, occlusion de la carotide, thrombose de la carotide, coeur pulmonaire,embolie dans les membres inférieurs, endocardite, bloc cardiaque, fragilité accrue des capillaires,anévrisme intracrânien, tachycardie nodale, intervalle QT plus court, thrombose veineuse de larétine, élévation du segment ST, inversion de l'onde T, céphalée vasculaire, vasculite |
| **Appareil digestif** | |
| Fréquents | Nausées, diarrhée, anorexie, trouble digestif |
| Peu fréquents | Gastroentérite, trouble dentaire, abcès périodontique, colite, gastrite, anomalies des résultats desépreuves de la fonction hépatique, ptyalisme, soif, nausées et vomissements, trouble rectal, gingivite,dysphagie, stomatite, ulcération buccale, calculs biliaires, hémorragie rectale, hémorragie digestive,glossite, caries dentaires, selles anormales, cholécystite, méléna, candidose buccale, oesophagite,trouble de la langue, chéilite, oedème de la langue |
| **Appareil ou système** | **Effets indésirables** |
| Rares | Éructation, pancréatite, ulcère de l'estomac, stomatite ulcéreuse, sténose oesophagienne,incontinence fécale, hémorragie gingivale, obstruction intestinale, entérite, ulcère gastroduodénal,entérocolite, hyperplasie gingivale, hépatomégalie, dépôts graisseux hépatiques, ténesme, douleurbiliaire, fécalome, ictère, parodontite, colite ulcéreuse, stomatite aphteuse, ictère cholostatique,cancer gastro-intestinal, gastrite hémorragique, hépatite, sensibilité hépatique, nausées,vomissements et diarrhée, hypertrophie des glandes salivaires, atonie gastrique, diarrhée sanglante, cardiospasme, ulcère duodénal, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, hématémèse, hépatome, perforation de l'intestin, sténose intestinale, ulcère intestinal, leucoplasie buccale, pancréatite nécrosante, trouble pancréatique, colite pseudomembraneuse, sialadénite, hémorragie ulcéreuse de l'estomac, changement de couleur de la langue |
| **Système endocrinien** | |
| Peu fréquents | Diabète, hypothyroïdie |
| Rares | Goitre, hyperprolactinémie, trouble thyroïdien, augmentation du taux d'hormone folliculostimulante, hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, trouble parathyroïdien, cancer de la thyroïde, néoplasie thyroïdienne, virilisme |
| **Système sanguin et lymphatique** | |
| Peu fréquents | Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, anémie hypochrome, leucocytose, éosinophilie |
| Rares | Lymphocytose, pétéchies, anémie ferriprive, cyanose, lymphoedème, polyglobulie, pseudolymphome, anémie mégaloblastique, splénomégalie, purpura, thrombocytémie, purpura thrombopénique, leucémie chronique, trouble de la coagulation, anomalie des érythrocytes, état pseudoleucémique, lymphangite, anémie macrocytaire, neutropénie, pancytopénie, baisse du taux de prothrombine, rupture de la rate, augmentation de la vitesse de sédimentation |

| | |
|---|---|
| **Métabolisme et nutrition** | |
| Peu fréquents | Hyperglycémie, augmentation du taux d'ALAT, hypoglycémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, augmentation du taux d'ASAT, perte de poids, hyperlipidémie, augmentation du taux d'amylase, hyperuricémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, hyponatrémie, goutte, déshydratation, augmentation du taux d'azote uréique du sang, cicatrisation anormale |
| Rares | Hypercalcémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, bilirubinémie, intolérance à l'alcool, réaction hypoglycémique, cétose, trouble du calcium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypoprotéinémie, augmentation du taux d'azote non protéique, urémie, acidose, avitaminose, anomalie enzymatique, augmentation des titres des gamma-globulines, hypernatrémie, hypophosphatémie, acidose lactique, obésité |
| **Appareil locomoteur** | |
| Fréquents | Arthralgie, myalgie, arthrite, crampes dans les jambes, myasthénie |
| Peu fréquents | Trouble tendineux, arthrose, trouble articulaire, trouble osseux, ténosynovite, bursite, contracture tendineuse, ostéoporose, rupture de tendon, douleur osseuse |
| Rares | Polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite, rhabdomyolyse, myopathie, atrophie musculaire, myosite, arthrite infectieuse, néoplasme osseux, anomalie congénitale de l'appareil locomoteur, fracture pathologique |
| **Système nerveux** | |
| Fréquents | Insomnie, anxiété, baisse de la libido, dépersonnalisation, hypertonie, neuropathie |
| **Appareil ou système** | **Effets indésirables** |
| Peu fréquents | Ralentissement des réflexes, trouble du sommeil, rêves anormaux, hostilité, hallucinations, hyperkinésie, trouble de la personnalité, dysarthrie, hyperesthésie, hypokinésie, paresthésie péribuccale, augmentation de la libido, névralgie, trouble vestibulaire, aphasie, trouble moteur, hyperalgésie, apathie, hypotonie, convulsions, paralysie faciale, psychose |
| Rares | Pharmacodépendance, névrite, réaction paranoïde, dépression du SNC, néoplasie du SNC, réaction maniaque, névrose, syndrome extrapyramidal, méningite, hémiplégie, augmentation des réflexes, acathisie, délirium, paralysie, syndrome de sevrage, oedème cérébral, stimulation du SNC, dyskinésie, encéphalopathie, pied tombant, crise épileptique tonico-clonique, hypoalgésie, névrite périphérique, dépression psychotique, accoutumance, arachnoïdite, syndrome cérébelleux, rigidité pallidale, démence, dystonie, syndrome de Guillain-Barré, hémorragie intracrânienne, sclérose en plaques, myélite, réaction schizophrénique, hémorragie sous-arachnoïdienne, torticolis |
| **Appareil respiratoire** | |
| Fréquents | Sinusite, rhinite, dyspnée, intensification de la toux, pneumonie, trouble pulmonaire |
| Peu fréquents | Asthme, épistaxis, laryngite, altération de la voix, trouble respiratoire, augmentation des expectorations |
| Rares | Apnée, emphysème, pneumonie par aspiration, hyperventilation, oedème pulmonaire, trouble pleural, atélectasie, hémoptysie, hoquet, hypoxie, laryngisme, fibrose pulmonaire, effusion pleurale, dysfonctionnement pulmonaire, hypertension pulmonaire, bâillements, bronchectasie, bronchiolite, cancer du poumon, hypoventilation, néoplasie laryngée, trouble de la cloison nasale, pneumothorax |
| **Peau et annexes cutanées** | |
| Peu fréquents | Prurit, transpiration, trouble cutané, acné, sécheresse de la peau, alopécie, ulcère |

| | |
|---|---|
| | cutané, herpès, urticaire, trouble unguéal, eczéma, zona, néoplasme bénin de la peau, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, cancer de la peau, furonculose, changement de couleur de la peau, hypertrophie cutanée, psoriasis, séborrhée, hirsutisme |
| Rares | Nodule cutané, oedème angioneurotique, candidose cutanée, atrophie cutanée, dermatite exfoliatrice, éruption pustuleuse, ichthyose, mélanome cutané, nodule sous-cutané, diminution de la transpiration, trouble capillaire, dermatite lichénoïde, mélanose, miliaire, éruption purpurique, nécrose cutanée, syndrome de Stevens-Johnson |
| **Organes des sens** | |
| Fréquents | Trouble oculaire, conjonctivite, otite moyenne |
| Peu fréquents | Trouble rétinien, acouphène, douleur oculaire, cataracte spécifiée, sécheresse oculaire, dysgueusie, douleur auriculaire, trouble de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, trouble auriculaire, surdité, hémorragie oculaire, photophobie, glaucome, trouble du vitré, lésion de la cornée, otite externe, trouble de la réfraction, blépharite, oedème rétinien, agueusie, anomalie de l'accommodation |
| Rares | Hyperacousie, kératite, mydriase, parosmie, ptosis, hémorragie rétinienne, daltonisme, dépigmentation de la rétine, décollement de la rétine, opacité cornéenne, ulcère cornéen, iritis, cécité nocturne, atrophie optique, dégénérescence de la rétine, cataracte non spécifiée, sclérite, strabisme, asymétrie pupillaire, cécité, exophtalmie, kératoconjonctivite, ophtalmoplégie, oedème papillaire |
| **Appareil ou système** | **Effets indésirables** |
| **Appareil génito-urinaire** | |
| Fréquent | Anorgasmie |
| Peu fréquents | Mictions fréquentes, incontinence urinaire, cystite, éjaculation anormale, trouble de la miction, dysurie, métrorragie, hématurie, candidose vaginale, trouble prostatique, vaginite, dysménorrhée, urgence mictionnelle, calculs rénaux, douleur mammaire, trouble menstruel, aménorrhée, ménorragie, dysfonctionnement rénal, néphrite, anomalie urinaire, hémorragie vaginale, rétention urinaire, trouble des voies urinaires, leucorrhée, néoplasme mammaire, ménopause, oligurie, polyurie, albuminurie, pyurie |
| Rares | Cancer du sein, trouble pénien, frottis vaginal douteux, mastose sclérokystique, cancer de la prostate, gros fibromes utérins, insuffisance rénale aiguë, diminution de la clairance de la créatinine, néphrose, nycturie, maladie polykystique des reins, cancer de la vessie, hypertrophie mammaire, cervicite, trouble du col utérin, lactation féminine, glycosurie, gynécomastie, hypoménorrhée, douleur rénale, mastite, pyélonéphrite, insuffisance rénale, abcès mammaire, épididymite, orchite, néoplasie prostatique, augmentation du taux de l'antigène prostatique spécifique, salpingite, trouble génito-urinaire, urolithiase, trouble utérin, trouble vulvo-vaginal, balanite, calculs vésicaux, cristallurie d'oxalate de calcium, néoplasme cervical, dyspareunie, cancer de l'endomètre, trouble endométrial, glomérulite, hydronéphrose, cancer des ovaires, grossesse involontaire, douleur urétrale, urétrite, anomalie génito-urinaire, néoplasie génito-urinaire, hémorragie utérine |

### *Comparaison entre les sexes et les races*

Dans l'ensemble, le tableau des effets indésirables de la prégabaline était semblable chez les hommes et les femmes. Les données sont toutefois insuffisantes pour appuyer tout énoncé concernant la répartition des effets indésirables selon la race.

***Œdème périphérique***
Au cours des études comparatives sur la douleur neuropathique périphérique, la fréquence d'oedème périphérique a été de 10,4 % dans le groupe prégabaline et de 2,9 % dans le groupe placebo. Au cours des études comparatives sur la fibromyalgie, elle a été de 7,6 % dans le groupe prégabaline et de 2,5 % dans le groupe placebo. Durant les essais cliniques, l'oedème périphérique, était fonction de la dose, léger ou modéré dans la plupart des cas, et a rarement mené à l'abandon. On n'a pas établi de lien entre l'oedème périphérique et des complications cardiovasculaires telles l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. On n'a pas observé de signe d'hémodilution ni d'altération des paramètres biologiques évocateur d'un dysfonctionnement organique sous-jacent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, OEdème périphérique).

***Gain pondéral***
Au cours des études comparatives portant sur la douleur neuropathique périphérique, le gain pondéral, défini par une hausse d'au moins 7 % du poids initial, a été plus fréquent chez les patients sous prégabaline (5,9 %) que dans le groupe placebo (1,6 %). En moyenne, ce gain s'est élevé à 1,5 kg dans le groupe prégabaline et à 0,2 kg dans le groupe placebo. Peu de patients (0,1 %) ont abandonné les études à cause du gain pondéral. Le gain de poids, qui était lié à la dose, n'a pas été associé à des variations cliniquement importantes de la tension artérielle ni à des effets indésirables de nature cardiovasculaire. On n'a observé aucun lien entre l'indice de masse corporelle initial et la fréquence de gain pondéral d'au moins 7 % enregistrée durant les essais comparatifs.

Au cours des études comparatives sur la fibromyalgie, on a noté une fréquence des cas de gain pondéral de 11,5 % dans le groupe prégabaline contre 2,5 % dans le groupe placebo; environ 1 % des sujets traités par la prégabaline se sont rétirés de l'étude à cause du gain de poids.

D'après les résultats d'une étude comparative portant sur la fonction reproductrice de volontaires sains de sexe masculin, le gain pondéral d'au moins 7 % imputable à la prégabaline semblait réversible. Durant cette étude, aucun cas d'oedème périphérique n'a été signalé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Gain pondéral).

**Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques**
Au cours de tous les essais comparatifs, le taux de créatine kinase a dépassé 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,0 % des patients sous prégabaline et 0,5 % des sujets témoins. La hausse de ce taux n'était généralement pas associée à un dysfonctionnement rénal chez ces patients. La variation moyenne du taux allait de 9,6 à 26,3 U/L chez les patients traités et s'élevait à 4,8 U/L chez les sujets témoins (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**, Altération de la fonction rénale). Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par MYLAN-PREGABALIN à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Élévation du taux de créatine kinase).

**Effets indésirables observés après la commercialisation du produit**

Du 6 juillet 2004, date de la première homologation de la prégabaline dans le monde, au 31 mars 2012, on a estimé à 15 951 859 millions d'années-patients l'exposition à la prégabaline. Le tableau 12 fait état des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les pourcentages ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables signalés à l'entreprise par le nombre estimé d'années-patients d'exposition à la prégabaline. Étant donné que ces effets sont déclarés spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude. En outre, le lien de causalité entre ces effets et la prise de prégabaline n'a pas été clairement établi.

| **Effet indésirable** | **Fréquence** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Fréquents ≥ 1 %** | **Peu frequents < 1 % et ≥ 0,1 %** | **Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %** | **Très rares < 0,01 %** |
| Cardiovasculaire | | | | |
| Insuffisance cardiaque congestive[a] | | | | X |
| **Troubles oculaires[b]** | | | | |
| Diplopie | | | | X |
| Vision brouillée | | | | X |
| Troubles de la vision | | | | X |
| Perte de vision | | | | X |
| **Troubles mentaux** | | | | |
| Agressivité | | | | X |
| Confusion mentale | | | | X |
| Insomnie | | | | X |
| Trouble psychotique[e] | | | | X |
| **Trouble digestifs** | | | | |
| Diarrhée | | | | X |
| Sécheresse buccale | | | | X |
| Nausées | | | | X |
| Vomissements | | | | X |
| Occlusion intestinale[d] | | | | X |
| Iléus paralytique[d] | | | | X |
| **Troubles généraux et reaction au point d'administration** | | | | |
| Fatigue | | | | X |
| Malaise | | | | X |
| Douleur | | | | X |
| Troubles du système immunitaire | | | | |
| Œdème angioneurotique[e] | | | | X |
| Hypersensibilité[f] | | | | X |
| Troubles du système nerveux | | | | |
| Ataxie | | | | X |
| Anomalie de la coordination | | | | X |
| Étourdissements[g] | | | | X |
| Dysarthrie | | | | X |
| Céphalées | | | | X |
| Paresthésie | | | | X |
| Somnolence[g] | | | | X |
| Troubles du langage | | | | X |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Tremblements | | | | X |
| Coma | | | | X |
| Perte de conscience | | | | X |
| Altération mentale | | | | X |
| Troubles rénaux et urinaires | | | | |
| Rétention urinaire | | | | X |
| **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** | | | | |
| Dyspnée | | | | X |
| Œdème pulmonaire | | | | X |
| **Réaction cutanées et sous-cutanées** | | | | |
| Hyperhidrose | | | | X |
| Prurit | | | | X |

[a] Ces réactions s'observent principalement chez des patients âgés traités par la prégabaline pour une indication de douleur neuropathique et dont la santé cardiovasculaire est déjà altérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive).
[b] On a également rapporté de rares cas de troubles de l'accommodation, d'oedème palpébral et de rougeur oculaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction visuelle).
[c] On a rapporté de rares cas de troubles psychotiques durant l'emploi de la prégabaline.
[d] Voir la section ci-dessous et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux
[e] Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, OEdème angioneurotique
[f] Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité
[g] Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Étourdissements et somnolence

**Troubles gastro-intestinaux**
Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de manifestations associées à une réduction de l'activité du tube digestif inférieur (occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été signalés, surtout lorsque la prégabaline était pris avec d'autres médicaments pouvant causer de la constipation, comme les analgésiques opioïdes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles gastro-intestinaux).

**Troubles urinaires et rénaux :** insuffisance rénale. Après la commercialisation, on a rapporté de rares cas d'insuffisance rénale, avec ou sans antécédents, durant un traitement par la prégabaline seule ou en association avec d'autres médicaments. Dans certains cas, l'arrêt de la prégabaline a corrigé la situation. Il faut donc user de prudence quand on prescrit de la prégabaline aux personnes âgées ou atteintes d'un dysfonctionnement rénal (voir Populations particulières, Fonction rénale, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

**Affections cardiovasculaires :** insuffisance cardiaque congestive. On a surtout observé de tels cas durant le traitement d'une douleur neuropathique par la prégabaline chez des patients âgés dont la fonction cardiovasculaire était compromise (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Insuffisance cardiaque congestive).

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :** oedème pulmonaire. Des cas d'oedème pulmonaires ont été signalés depuis la commercialisation chez des patients qui prenaient de la prégabaline. Bien que la plupart de ces cas soient survenus chez des sujets âgés déjà prédisposés à l'oedème pulmonaire en raison de certains facteurs, quelques cas sont survenus chez des sujets sans antécédents d'oedème pulmonaire ni affection ayant pu les y prédisposer.

**Troubles oculaires :** diplopie, vision brouillée, troubles visuels et perte de vision. On a rapporté également de rares cas de troubles de l'accommodation, d'oedème palpébral et de rougeur oculaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction visuelle).

**Encéphalopathie :** Des cas graves d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de conduire à une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés durant le traitement par la prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit MYLAN-PREGABALIN à des personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge ou à des patients présentant une néphropathie ou des risques d'insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Insuffisance rénale et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Encéphalopathie).

**Convulsions :** Des convulsions, incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal, sont survenues chez des patients non épileptiques pendant le traitement par la prégabaline ou après l'arrêt brusque de celui-ci (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Arrêt subit ou rapide du traitement).

**Comportement et idées suicidaires :** Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires) chez des patients traités par la prégabaline pour diverses indications : douleur neuropathique, fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme par lequel cela aurait pu se produire est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Comportement et idées suicidaires).

**Réactions cutanées graves :** Après la commercialisation du produit, on a signalé de très rares cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe) chez des patients traités par la prégabline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). En raison du faible nombre de déclarations, il est généralement admis que les taux de déclaration après la commercialisation des produits sont des sous-estimations. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Par conséquent, dans la plupart de ces cas, il était impossible d'établir avec certitude un lien de causalité entre ces effets et la prise de la prégabaline. Il faut dire aux patients de cesser de prendre MYLAN-PREGABALIN et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste.

**Risque d'emploi abusif et de pharmacodépendance**

Durant une étude portant sur des utilisateurs occasionnels (n = 15) de sédatifs ou d'hypnotiques, y compris d'alcool, la prise d'une seule dose de 450 mg de prégabaline a produit un effet qualifié de « bon », d'« euphorisant » et d'« agréable », comparable à celui d'une seule dose de 30 mg de diazépam. Dans le cadre d'études comparatives ayant porté sur plus de 5500 patients, 4 % des patients traités par la prégabline et 1 % des sujets témoins ont mentionné l'euphorie parmi les effets indésirables. Cependant, l'euphorie a été rapportée par 1,8 % et 0 % respectivement des patients traités et témoins durant les essais portant sur la neuropathie diabétique périphérique, et par 0,9 % et 0 % respectivement des participants traités et témoins aux études portant sur les névralgies postzostériennes. Durant les études cliniques, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes évocateurs d'une dépendance physique tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Arrêt subit ou rapide du traitement).

La prégabaline n'est pas réputée agir sur les sites récepteurs habituellement sensibles aux substances ayant un potentiel toxicomanogène. Le médecin doit mener une évaluation rigoureuse du patient afin de déceler tout antécédent de toxicomanie et assurer une surveillance afin de détecter les signes d'emploi détourné ou abusif de la prégabline comme de tout autre médicament à action centrale (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose, syndrome de sevrage).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

**Aperçu**

Étant donné que la prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, qu'elle subit une biotransformation négligeable chez l'être humain (moins de 2 % de la dose sont récupérés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas la biotransformation des médicaments in vitro et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, il est peu probable que MYLAN-PREGABALIN (prégabaline) soit mis en jeu dans des interactions pharmacocinétiques.

***Pharmacocinétique***

**Études in vitro :** Les résultats d'études in vitro portant sur la biotransformation du médicament ont révélé que la présence de prégabaline en concentrations généralement 10 fois supérieures à celles qui ont été observées au cours des essais de phases II et III n'entraîne pas l'inhibition des isoenzymes 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du cytochrome P450 chez l'être humain.

**Études in vivo :** Les données sur les interactions médicamenteuses qui figurent dans la présente section proviennent d'études menées chez des adultes en bonne santé, des patients épileptiques et des patients souffrant de douleurs chroniques.

**Carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate**
D'après les résultats d'études in vitro et in vivo, il est peu probable que la prégabaline interagisse de manière notable avec d'autres médicaments. Plus précisément, on n'a observé aucune interaction significative sur le plan pharmacocinétique entre la prégabaline et les anticonvulsivants suivants : carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate. Aucune interaction grave ne devrait survenir entre la prégabaline et les anticonvulsivants d'usage courant.

**Tiagabine :** Les résultats d'une analyse pharmacocinétique démographique ont révélé que la tiagabine n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline chez les patients victimes de crises partielles.

**Gabapentine :** Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline et de la gabapentine ont fait l'objet d'une étude chez 12 sujets en bonne santé ayant simultanément reçu des doses uniques de 100 mg de prégabaline et de 300 mg de gabapentine, ainsi que chez 18 sujets sains ayant reçu des doses multiples et concomitantes de 200 mg de prégabaline et de 400 mg de gabapentine toutes les 8 heures. Or, l'administration conjointe d'une dose unique ou de multiples doses de prégabaline et de gabapentine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine. La vitesse d'absorption de la prégabaline a toutefois diminué de 26 % (dose unique) et de 18 % (doses multiples) environ, comme en témoigne la réduction des concentrations maximales (Cmax). Le degré d'absorption de la prégabaline n'a cependant pas été influencé par l'administration simultanée de gabapentine.

**Contraceptifs oraux** : La prise concomitante de prégabaline (à raison de 200 mg, 3 f.p.j.) n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la noréthindrone ni de l'éthinylestradiol (1 mg/35 µg, respectivement) à l'état d'équilibre chez des sujets sains.

**Lorazépam** : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique de lorazépam, et l'administration d'une dose unique de lorazépam (1 mg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre.

**Oxycodone** : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique d'oxycodone, et l'administration d'une dose unique d'oxycodone (10 mg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre.

**Éthanol** : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique d'éthanol, et l'administration d'une dose unique d'éthanol (0,7 g/kg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre.
**Diurétiques, hypoglycémiants oraux et insuline** : Une analyse pharmacocinétique démographique menée chez des patients souffrant de douleurs chroniques a révélé que la prise concomitante de diurétiques, d'hypoglycémiants oraux et d'insuline n'a pas d'effet clinique significatif sur la clairance de la prégabaline.

*Pharmacodynamie*

**Oxycodone, lorazépam et éthanol** : L'administration de doses multiples de prégabaline par voie orale en association avec de l'oxycodone, du lorazépam ou de l'éthanol n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la fonction respiratoire. La prégabaline pourrait potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Elle semble intensifier les effets indésirables de l'oxycodone sur la fonction cognitive et la motricité globale.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas d'insuffisance respiratoire et de coma chez des patients traités par la prégabaline seule ou en association avec d'autres dépresseurs du SNC.

**Antidiabétique de la classe des thiazolidinediones** : Le gain pondéral et l'oedème périphérique étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient à la fois dela prégabaline et un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones que chez ceux qui prenaient l'un ou l'autre de ces médicaments. La majorité des patients faisant usage d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones et inscrits dans la base de données sur l'innocuité globale avaient participé à des études sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique.

Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones et MYLAN-PREGABALIN peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, l'emploi concomitant de MYLAN-PREGABALIN et de tels agents exige la prudence (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, OEdème périphérique).

**Interactions médicament-aliment**

La prise d'aliments avec la prégabaline entraîne une réduction de la vitesse d'absorption de ce médicament, qui se traduit par une diminution d'environ 25 à 30 % de la Cmax et un allongement du délai d'obtention de la concentration maximale ($T_{max}$) portant ce délai à 3 heures environ. Cela dit, la prise concomitante de prégabaline et de nourriture n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur la quantité totale de prégabaline absorbée. La prégabaline peut donc être prise avec ou sans aliments.

**Interactions médicament-herbe médicinale**

Il n'existe pas d'interaction connue entre MYLAN-PREGABALIN et les herbes médicinales.

**Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire**

Il n'existe aucune interaction connue entre MYLAN-PREGABALIN et les épreuves de laboratoire.

## POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

**Considérations posologiques**

***Altération de la fonction rénale***

**La prégabaline est éliminée de la grande circulation principalement par voie rénale sous forme inchangée. Chez certaines personnes âgées ou en présence d'antécédents d'insuffisance rénale notable, il faut réduire la dose en conséquence (voir Réglage de la posologie suivant la fonction rénale**, ***ci-après***).

Conformémement à la pratique clinique courante, il est recommandé de mettre fin à l'emploi de MYLAN-PREGABALIN (prégabaline) en réduisant peu à peu la dose durant au moins 1 semaine (*voir* **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Arrêt subit ou rapide du traitement).

***Adultes*** **:**

**Douleur neuropathique secondaire à la neuropathie diabétique périphérique**

La dose de départ recommandée de MYLAN-PREGABALIN s'établit à 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, 2 f.p.j., ou 50 mg, 3 f.p.j.), avec ou sans aliments, quand la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. L'effet du traitement commence à se faire sentir dans un délai de 1 semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut porter la dose à 300 mg/jour (150 mg, 2 f.p.j.) après la première semaine de traitement.

En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, tableaux 1 et 5). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

**Douleur neuropathique secondaire aux névralgies postzostériennes**

La dose de départ recommandée de MYLAN-PREGABALIN s'établit à 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, 2 f.p.j., ou 50 mg, 3 f.p.j.), avec ou sans aliments, quand la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. L'effet du traitement commence à se faire sentir dans un délai de 1 semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut porter la dose à 300 mg/jour (150 mg, 2 f.p.j.) après la première semaine de traitement.

En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, tableaux 3 et 6). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

**Douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière**

La dose de départ recommandée de MYLAN-PREGABALIN s'établit à 150 mg/jour, fractionnée en 2 prises (75 mg, 2 f.p.j.), avec ou sans aliments, quand la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. L'effet du traitement commence à se faire sentir dans un délai de 1 semaine. Selon la réponse et la tolérance du patient, on peut porter la dose à 300 mg/jour (150 mg, 2 f.p.j.) après la première semaine de traitement.

En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut envisager d'augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

**Douleur associée à la fibromyalgie**

La posologie recommandée est de 300 à 450 mg/jour, fractionnés en 2 doses. La posologie initiale recommandée de MYLAN-PREGABALIN est de 150 mg/jour, fractionnés en 2 doses (75 mg 2 f.p.j.), avec ou sans aliments chez les patients dont la clairance de la créatinine est d'au moins 60 mL/min. D'après la réponse et la tolérabilité individuelles, on peut augmenter la dose à 150 mg 2 f.p.j. (300 mg/jour) 1 semaine plus tard. Quand les effets bénéfiques ne sont toujours pas satisfaisants, on peut augmenter la dose à 225 mg 2 f.p.j. (450 mg/jour). Chez certains patients, La prégabaline a fait preuve d'efficacité dès la 1re semaine de traitement.

Chez les patients qui éprouvent une douleur importante et soutenue et qui tolèrent bien 300 mg de prégabaline par jour, on peut faire l'essai de la dose quotidienne maximale de 600 mg (300 mg 2 f.p.j.). Toutefois, au cours des essais cliniques sur la fibromyalgie, l'administration de 600 mg/jour de prégabaline n'a pas apporté de bienfaits additionnels; en outre, les patients traités ont subi un taux significativement plus élevé d'effets indésirables et ont mis fin à leur participation plus souvent (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, tableaux 7 et 10). Compte tenu de la hausse des effets indésirables avec la dose, la décision d'administrer des doses de plus 450 mg/jour revient au médecin traitant qui doit tenir compte du contexte clinique. On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

**<u>Réglage de la posologie selon la fonction rénale</u>**

MYLAN-PREGABALIN est excrété principalement par voie rénale. Il faut donc modifier la dose en présence d'un ralentissement de la fonction rénale. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Par conséquent, le réglage de la dose doit se fonder sur la clairance de la créatinine ($CL_{Cr}$), comme on l'indique au tableau 13.

Pour utiliser ce tableau, il faut connaître à peu de chose près la $CL_{Cr}$ du patient, en mL/min. On peut l'estimer à partir de la créatinine sérique (mg/dL) au moyen de l'équation de Cockcroft et Gault :

$$[140 - \text{âge (ans)}] \times \text{poids (kg)}$$

$$CL_{Cr} = \frac{\text{(140 - âge)} \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dL)}} \quad \text{(x 0,85 pour les femmes)}$$

L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. Chez les patients dialysés, il convient de régler la dose quotidienne de prégabaline d'après la fonction rénale. Il faut, de plus, administrer une dose supplémentaire immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures (voir le tableau 13).

**Tableau 13. Réglage de la dose de prégabaline fondé sur la function rénale**

| **Clairance de la créatinine (CLcr) (mL/min)** | **Dose quotidienne totale de prégabaline (mg/jour)[a] Augmentation de la dose recommandée* →** | | | | **Fréquence d'administration** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Dose de départ | → jusqu'à | | Dose quotidienne maximale | |
| ≥ 60 | 150 | 300 | 450 | 600 | 2 ou 3 f.p.j. |
| de 30 à 60 | 75 | 150 | 225 | 300 | 2 ou 3 f.p.j. |
| de 15 à 30 | de 25 à 50 | 75 | 100 - 150 | 150 | 1 ou 2 f.p.j. |
| < 15 | 25 | 25 - 50 | 50 - 75 | 75 | 1 f.p.j. |
| **Dose supplémentaire consécutive à l'hémodialyse (mg)[b]** | | | | | |
| Patients recevant 25 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 25 ou de 50 mg<br>Patients recevant 25 ou 50 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 50 ou de 75 mg<br>Patients recevant 50 ou 75 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 75 ou de 100 mg<br>Patients recevant 75 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 100 ou de 150 mg | | | | | |

* Selon la réponse et la tolérance du patient.
[a] Il faut diviser la dose quotidienne totale (mg/jour) par la fréquence d'administration pour obtenir la dose par prise.
[b] Administration de la dose supplémentaire en une seule prise

**Personnes âgées (> 65 ans) :** La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge.

***Enfants (< 18 ans)*** : L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ayant pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans), l'emploi de cet agent est déconseillé chez ces patients.

**Administration**

MYLAN-PREGABALIN doit être pris par voie orale, avec ou sans aliments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-aliment).

## SURDOSAGE

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

**Signes, symptômes et données de laboratoire propres au surdosage aigu chez l'être humain**

La plus forte dose employée dans le cadre du programme de développement clinique de la prégabaline, mais n'ayant pas entraîné la mort était de 15 000 mg, et elle a été administrée à 1 patient. Les effets indésirables éprouvés par les patients ayant reçu une surdose ne différaient pas, sur le plan clinique, de ceux qu'ont présentés les patients traités aux doses de prégabaline recommandées.

Des cas de surdoses fatales où la prégabaline avait été absorbée en même temps que d'autres médicaments ont été signalés depuis la commercialisation de la prégabaline; dans certains cas, la dose de prégabaline n'était que de 800 mg. La prégabaline n'a été jugée responsable de la mort dans aucun de ces cas, ni lorsqu'elle était prise en monothérapie. On n'a pas encore déterminé quelle pouvait être la plus faible dose fatale de prégabaline en monothérapie.

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, les effets indésirables le plus couramment observés dans les cas de surdose de prégabaline (de 800 mg/jour à 11 500 mg en une seule dose) ont été les suivants : trouble affectif, somnolence, confusion mentale, dépression, agitation et instabilité psychomotrice. Des rapports ont aussi fait état de crises convulsives.

**Traitement ou prise en charge des cas de surdosage**
Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prégabaline. Le cas échéant, on peut tenter d'éliminer le médicament non absorbé par vomissement provoqué ou lavage gastrique, en prenant les mesures habituelles pour assurer la perméabilité des voies aériennes. Les soins de soutien généraux sont indiqués, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état du patient. On doit communiquer avec un centre antipoison accrédité pour obtenir l'information la plus récente concernant la prise en charge des cas de surdosage de prégabaline.

**Hémodialyse**
Telle qu'elle est normalement pratiquée, l'hémodialyse permet d'éliminer une quantité considérable de prégabaline (environ 50 % en 4 heures) et doit, de ce fait, être envisagée en cas de surdosage. Même si elle n'a pas été pratiquée dans les quelques cas connus de surdosage, l'hémodialyse peut être justifiée selon l'état du patient ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale importante.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

**Mode d'action**
MYLAN-PREGABALIN (prégabaline) se lie à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques sensibles au voltage dans les cellules du système nerveux. In vitro, la prégabaline réduit l'entrée du calcium dans les terminaisons nerveuses, ce qui peut inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate. Par cette voie, MYLAN-PREGABALIN peut moduler les influx nerveux servant à la transmission de la douleur. On ne connaît pas toutefois la portée clinique de ces observations chez l'homme.

***Pharmacodynamie***

MYLAN-PREGABALIN se lie avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta (sous-unité des canaux calciques) dans les tissus cérébraux, et exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. Son nom chimique est : acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque.

Bien que le mode d'action de la prégabaline demeure inconnu, les résultats obtenus chez des souris génétiquement modifiées avec des composés de structure apparentée indiquent que l'action analgésique, antiépileptique et anxiolytique de la prégabaline dans les modèles animaux

tient à l'affinité sélective de cet agent pour la protéine alpha$_2$-delta. In vitro, la prégabaline freine la libération de plusieurs neurotransmetteurs, ce qui laisse croire à un effet modulateur sur le fonctionnement des canaux calciques.

La prégabaline n'imite pas le GABA à la hauteur des récepteurs GABAA et GABAB, pas plus qu'elle n'intensifie la réponse des récepteurs GABAA comme le font les benzodiazépines et les barbituriques. Contrairement aux bloqueurs des canaux calciques vasculaires, la prégabaline n'a aucun effet sur la tension artérielle ni sur la fonction cardiaque. Les résultats de diverses études in vitro et in vivo ont permis de distinguer la prégabaline des inhibiteurs du captage du GABA et des inhibiteurs de la GABA transaminase. En outre, la prégabaline ne bloque pas les canaux sodiques, n'exerce aucun effet sur les récepteurs morphiniques, ne perturbe pas l'activité enzymatique de la cyclo-oxygénase, n'est pas un agoniste de la sérotonine ni un antagoniste de la dopamine, et n'inhibe pas le recaptage de la dopamine, de la sérotonine ni de la noradrénaline.

La prégabaline atténue les comportements révélateurs de douleur dans des modèles animaux de neuropathie diabétique, de lésion nerveuse périphérique ou d'agression chimiothérapeutique, ainsi que dans un modèle de douleur ostéomusculaire. L'administration intrathécale de prégabaline prévient et freine les comportements révélateurs de douleur que causent les agents administrés par voie médullaire. On pourrait donc croire que la prégabaline agit directement sur les tissus de la moelle épinière ou du cerveau.

**Pharmacocinétique**

Tous les effets pharmacologiques observés après l'administration de prégabaline sont le fruit de l'activité de la molécule mère; la prégabaline n'est pas métabolisée de façon appréciable chez l'être humain. Le tableau 14 expose les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de prégabaline en fonction du temps après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 8 heures (3 f.p.j.), et de 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 12 heures (2 f.p.j.). La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire dans toute la gamme posologique quotidienne recommandée. Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient peu d'un sujet à un autre (< 20 %).

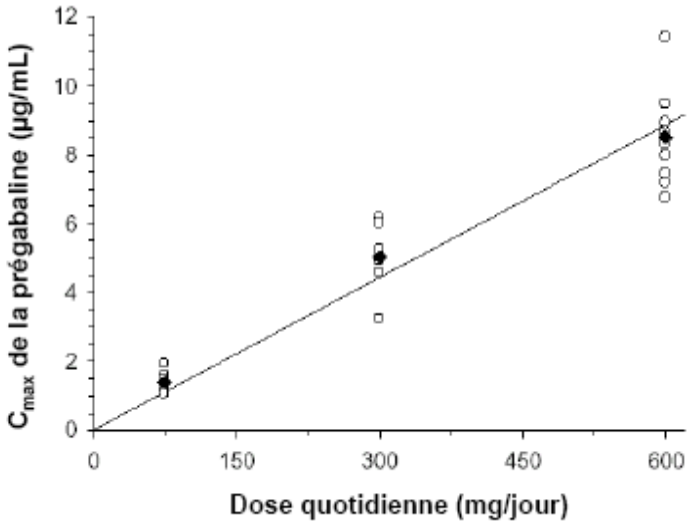
**Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques moyens de la prégabaline (% c.v.a) à l'état d'équilibre chez des volontaires sains**

| Dose (mg) | Schéma | Dose quotid. (mg/jour) | n | Cmax (µg/mL) | $T_{max}$ (h) | $C_{min}$ (µg/mL) | $ASC_{(0-t)}$ (µg•h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | $C_{L/F}$ (mL/min) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 25 | 3 f.p.j.[b] | 75 | 8 | 1,39 | 0,9 | 0,45 | 6,7 | 5,9 | 64,1 |
| | | | | -19,5 | -34,2 | -25 | -18,3 | -17,3 | -16,1 |
| 100 | 3 f.p.j. | 300 | 6 | 5,03 | 0,8 | 1,94 | 25,2 | 6,3 | 68,9 |
| | | | | -21,3 | -31 | -33,6 | -23 | -19,6 | -20,9 |
| 200 | 3 f.p.j. | 600 | 11 | 8,52 | 0,9 | 3,28 | 41,7 | 6,3 | 81 |
| | | | | -17,8 | -22,2 | -29,2 | -12,8 | -13,6 | -11,7 |
| 300 | 2 f.p.j.[c] | 600 | 8 | 9,07 | 1,4 | 2,6 | 59 | 6,7 | 85,1 |
| | | | | -10,5 | -57,1 | -15,5 | -6,4 | -16,2 | -6,4 |

$C_{max}$ : Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
$T_{max}$ : Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre
$C_{min}$ : Concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre
$ASC_{(0-t)}$ : Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé entre 2 prises à l'état d'équilibre
$t_{1/2}$ : Demi-vie d'élimination
$C_{L/F}$ : Clairance rénale (administration par voie orale)
[a] : Pourcentage de coefficient de variation
[b] : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 8 heures
[c] : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 12 heures

**Absorption :** La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est prise à jeun, puisque les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes moins de 1,5 h après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. La biodisponibilité de la prégabaline administrée par voie orale est d'au moins 90 % et est indépendante de la dose. La Cmax (figure 1) et l'ASC augmentent proportionnellement après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. L'état d'équilibre est atteint de 24 à 48 heures après l'administration répétée. On peut prévoir la pharmacocinétique des doses multiples à la lumière des données relatives à une dose unique.

**Figure 1. $C_{max}$ individuelle et moyenne de la prégabaline à l'état d'équilibre après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en 3 doses également fractionnées (toutes les 8 h) à des volontaires sains[a]**




[a] : La ligne continue correspond à une droite de régression indiquant les valeurs individuelles (□) et moyennes (♦).

**Distribution** : Au cours des études précliniques, la prégabaline a facilement traversé la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. La prégabaline est un substrat du système chargé du transport des acides aminés de série L à travers la barrière hémato-encéphalique. Il a été établi que la prégabaline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait des rates en lactation. Chez l'être humain, le volume apparent de distribution de la prégabaline après son administration orale est d'environ 0,5 L/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines

plasmatiques. Aux doses cliniquement efficaces de 150 et 600 mg/jour, les concentrations plasmatiques moyennes de prégabaline à l'état d'équilibre s'établissaient respectivement à environ 1,5 et 6,0 µg/mL.

**Biotransformation** : La prégabaline subit une biotransformation négligeable chez l'être humain. Après l'administration d'une dose radiomarquée, 98 % environ de la substance radioactive récupérée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, principal métabolite récupéré dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans le cadre des études précliniques menées sur la souris, le rat, le lapin et le singe, il n'y a pas eu racémisation de l'énantiomère S en énantiomère R.

**Excrétion** : La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination ($t_{½}$) est de 6,3 h en moyenne. L'élimination de la prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La clairance de la prégabaline est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

**<u>Populations particulières et états pathologiques</u>**
La prégabaline subit une biotransformation négligeable, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée principalement sous forme inchangée par les reins. On ne s'attend pas à ce que les

paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient de manière cliniquement significative suivant la race et le sexe du patient, et on n'a observé aucune différence en ce sens.

**Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline n'ont pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.

**Personnes âgées** : La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

**Sexe** : Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les hommes et les femmes, pour peu que le réglage posologique tienne compte des écarts liés au sexe dans la clairance de la créatinine.

**Race** : Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les Blancs, les Noirs et les Hispaniques.

**Insuffisance rénale** : Comme les reins constituent la principale voie d'élimination de la prégabaline, une réduction de la dose s'impose chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. La dose doit donc être modifiée chez les patients dialysés (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

## STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une temperature ambiante controlee de 15°C à 30 °C.

## PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Présentation**

MYLAN-PREGABALIN (prégabaline) est présenté en capsules de gélatine dure à prendre par voie orale.

Capsules dosées à 25 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc cassé avec tunique et capuchon blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 25 » en encre noire sur le capuchon et la tunique.

Capsules dosées à 50 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc

cassé avec tunique et capuchon blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 50 » en encre noire sur le capuchon et la tunique, ainsi qu'une bande noire partielle autour de la tunique.

Capsules dosées à 75 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc cassé avec capuchon de couleur rouge-brun opaque et tunique blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 75 » en encre noire sur le capuchon et la tunique.

Capsules dosées à 150 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc cassé avec tunique et capuchon blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 150 » en encre noire sur le capuchon et la tunique.

Capsules dosée à 225 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc cassé avec capuchon de couleur orange opaque et tunique blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 225 » en encre noire sur le capuchon et la tunique.

Capsules dosées à 300 mg : Capsules en gélatine dure renfermant une poudre blanche à blanc cassé avec capuchon de couleur rouge-brun opaque et tunique blanc opaque portant l'inscription « MYLAN » sur « PG 300 » en encre noire sur le capuchon et la tunique.

**Composition**

Chaque capsule de MYLAN-PREGABALIN renferme 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg ou 300 mg de prégabaline; les ingrédients non médicinaux sont : amidon de maïs, cellulose hydroxypropyl (faible substitution) et talc. La tunique de la capsule contient : gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge (capsules dosées à 75 mg, 225 mg et 300 mg seulement). Le marquage sur les capsules est fait d'encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylèneglycol, et laque pharmaceutique.

**Conditionnement**

Mylan-Pregabalin 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg et 300 mg capsules sont offertes en flacons de PEHD de 60 et de 500 capsules.

Mylan-Pregabalin 225 mg capsules sont offertes en flacons de PEHD de 60 et de 100 capsules.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

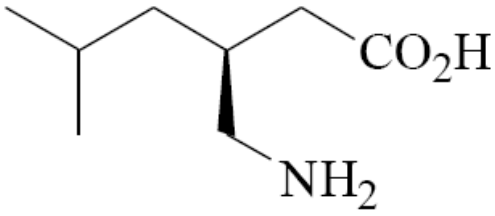
Dénomination commune : prégabaline

Nom chimique : acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque

Formule moléculaire : $C_8H_{17}NO_2$

Masse moléculaire : 159,23 g/mol

Formule développée :




Propriétés physicochimiques : La prégabaline est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Elle est soluble dans l'eau ainsi que dans les solutions aqueuses, tant de base qu'acides.

**ESSAIS CLINIQUES**

**ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Deux études de biodisponibilité ont été menées dans le but de comparer MYLAN-PREGABALIN (capsules de prégabaline) et LYRICA® selon les protocoles d'étude suivants :

- Une étude de type croisée, en insu, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale comprenant deux traitements, deux périodes et deux séquences auprès de 21 hommes adultes, sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité de MYLAN-PREGABALIN à 300

mg (Mylan Pharmaceuticals ULC., Toronto, Canada.) à celle de LYRICA® (prégabaline) à 300 mg (Pfizer Canada Inc., Kirkland, Quebec, Canada).

- Une étude de type croisée, en insu, à répartition aléatoire et à dose unique par voie orale comprenant deux traitements, deux périodes et deux séquences auprès de 21 hommes adultes, sains et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité de MYLAN-PREGABALIN à 25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC., Toronto, Canada.) à celle de LYRICA® (prégabaline) à 25 mg (Pfizer Canada Inc., Kirkland, Quebec, Canada).

Les données de biodisponibilité comparative pour ces études sont résumées dans les tableaux suivants :

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative [Étude à jeun : 300 mg]**

| Prégabaline<br>(1 x 300 mg)<br>À partir de données mesurées<br>Moyenne géométrique (méthode des moindres carrés)<br>Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paramètre** | **À l'étude*** | **Référence†** | **Rapport des moyennes géométriques en %ı** | **Intervalle de confiance à 90 %** |
| $ASC_T$ (ng.hr/mL) | 60918,991<br>61464,411 (16,51) | 60743,856<br>61243,609 (15,52) | 100,29 | 98,73 - 101,87 |
| $ASC_I$<br>(ng.hr/mL) | 65241,215<br>65983,942 (18,61) | 65092,564<br>65728,622 (17,00) | 100,23 | 98,62 - 101,86 |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 8124,764<br>8216,864 (14,45) | 8119,221<br>8211,303 (13,96) | 100,07 | 95,67 - 104,67 |
| Tmax§ (h) | 1,250<br>(0,75-2,50) | 1,250<br>(0,75-2,00) | | |
| $t_{½}$€<br>(h) | 5,943<br>(14,62) | 5,992<br>(14,32) | | |

* Mylan-Pregabalin en capsules dosées à 300 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).
† Lyrica® (prégabaline) en capsules dosées à 300 mg (Pfizer Canada Inc, Kirkland, Quebec H9J 2M5) acheté au Canada.
ı Déterminées au moyen des moyennes des moindres carrés.
§ Exprimées uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).
€ Exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

**Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative [Étude à jeun : 25 mg]**

| Prégabaline<br>(1 x 25 mg)<br>À partir de données mesurées<br>Moyenne géométrique (méthode des moindres carrés)<br>Moyenne arithmétique (% CV) | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Paramètre** | **À l'étude*** | **Référence†** | **Rapport des moyennes géométriques en** | **Intervalle de confiance à 90 %** |

| | | | % ı | |
|---|---|---|---|---|
| $ASC_T$ (ng.hr/mL) | 5404,461<br>5399,653 (11,94) | 5277,966<br>5268,029 (14,73) | 102,40 | 99,51 – 105,37 |
| $ASC_I$<br>(ng.hr/mL) | 5858,528<br>5856,709 (12,31) | 5728,451<br>5718,711 (14,97) | 102,27 | 99,43 – 105,19 |
| $C_{max}$<br>(ng/mL) | 822,214<br>834,306 (21,06) | 785,241<br>790,598 (21,28) | 104,71 | 94,67 – 115,81 |
| Tmax§ (h) | 0,750<br>(0,50-1,50) | 1,000<br>(0,50-2,00) | | |
| $t_{½}$ € (h) | 6,289<br>(10,16) | 6,328<br>(9,47) | | |

***** Mylan-Pregabalin en capsules dosées à 25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC).
† Lyrica® (prégabaline) en capsules dosées à 25 mg (Pfizer Canada Inc, Kirkland, Quebec H9J 2M5) acheté au Canada.
ı Déterminées au moyen des moyennes des moindres carrés.
§ Exprimées uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).
€ Exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

## Douleur neuropathique

### *Études portant sur la neuropathie diabétique périphérique*

On a établi l'efficacité de la prégabaline dans le soulagement de la douleur imputable à la neuropathie diabétique périphérique en menant 4 études multicentriques comparatives à double insu comportant l'emploi de doses fixes, 2 et 3 f.p.j., ou d'un placebo. Les patients consignaient l'intensité de leur douleur dans un journal quotidien, sur une échelle de 11 points, où 0 désigne l'absence de douleur et 10, la pire douleur possible. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée ou intense, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement). Les analyses supplémentaires ont porté sur les scores moyens calculés durant chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (patients dont le score moyen à la fin de l'essai avait diminué d'au moins 50 % par rapport au score de départ). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les scores attribués quotidiennement aux perturbations du sommeil et sur l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (échelle PGIC). La moyenne des scores attribués au sommeil a été calculée à la dernière évaluation menée ainsi que durant chaque semaine de l'essai. L'évaluation finale effectuée sur l'échelle PGIC portait sur l'évolution de l'état global du patient depuis le début de l'essai; cette échelle catégorique comporte 7 points allant de « très nette amélioration » à « très nette détérioration ».

Les études DPN1, DPN2, DPN3 et DPN4 ont porté sur 1124 patients atteints de diabète de type 1 ou 2 et souffrant de polyneuropathie sensitivo-motrice symétrique à prédominance distale depuis 1 à 5 ans. Les scores moyens attribués à la douleur au début des 4 essais allaient de 6,3 à 6,7. Les analyses principales et secondaires menées durant ces études étaient fondées sur le principe de l'intention de traiter. Ont participé jusqu'à la fin des essais 86 % des participants qui

recevaient la prégabaline.

Étude DPN1 : Cet essai de 6 semaines portant sur 246 patients (dont 161 ont reçu la prégabaline et 85, un placebo) visait à comparer la prise de 150 ou de 600 mg/jour de prégabaline (en 3 prises fractionnées) avec un placebo. La dose de 600 mg/jour de prégabaline, mais pas celle de 150 mg/jour, a eu un effet significativement plus favorable sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai que le placebo ($p = 0,0002$). Une proportion significativement plus élevée ($p = 0,002$) de patients recevant la dose de 600 mg/jour plutôt que de sujets témoins a répondu au traitement (39 % et 15 %, respectivement). La dose de 600 mg/jour s'est également révélée significativement supérieure au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil ($p = 0,0004$) et le score attribué sur l'échelle PGIC ($p = 0,002$). On a observé une plus grande fréquence d'effets indésirables et d'abandons motivés par ces effets dans le groupe qui recevait la dose de 600 mg/jour.

Étude DPN2 : Cet essai de 5 semaines portant sur 337 patients (dont 240 ont reçu la prégabaline et 97, un placebo) visait à comparer la prise de 75, 300 ou 600 mg/jour de prégabaline (en 3 prises fractionnées) avec un placebo. Les doses de 300 et de 600 mg/jour de prégabaline se sont révélées comparables quant à leur effet sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai et ont été significativement supérieures au placebo ($p = 0,0001$) sur ce plan. La proportion de patients qui ont répondu au traitement était significativement plus élevée chez ceux qui recevaient 300 et 600 mg/jour de prégabaline (46 % et 48 %, respectivement; $p = 0,001$ dans les 2 cas) que chez les sujets témoins (18 %). Les doses de 300 et de 600 mg/jour se sont également révélées significativement supérieures au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil ($p \leq 0,0001$) et le score attribué sur l'échelle PGIC ($p \leq 0,001$). La dose de 600 mg a entraîné plus d'effets indésirables et d'abandons motivés par ces effets que la dose de 300 mg (voir les tableaux 1 et 2 sous **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Étude DPN3 : Cet essai de 8 semaines portant sur 146 patients (dont 76 ont reçu la prégabaline et 70, un placebo) visait à comparer la prise de 300 mg/jour de prégabaline(en 3 prises fractionnées) avec un placebo. La dose de 300 mg/jour de prégabaline a eu un effet significativement plus favorable sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai que le placebo ($p = 0,0001$). Une proportion significativement plus élevée ($p = 0,001$) de patients qui recevaient la dose de 300 mg/jour que de sujets témoins a répondu au traitement (40 % et 15 %, respectivement). La dose de 300 mg/jour s'est également révélée significativement supérieure au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil ($p = 0,0001$) et le score attribué sur l'échelle PGIC ($p = 0,001$).

Étude DPN4 : Cet essai de 12 semaines portant sur 384 patients (dont 291 ont reçu la prégabaline et 93, un placebo) visait à comparer la prise de 150, 300, ou encore de 300/600 mg/jour de prégabaline (en 2 prises fractionnées), avec celle d'un placebo. Afin d'obtenir des expositions équivalentes, on a administré 300/600 mg/jour de prégabaline aux membres du dernier groupe suivant la clairance de la créatinine mesurée chez eux. La dose de 300/600 mg/jour de prégabaline, mais pas celle de 150 ou 300 mg/jour, a eu un effet significativement plus favorable sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai que le placebo ($p = 0,0054$). Une proportion significativement plus élevée ($p = 0,036$) de membres du groupe recevant la dose de

300/600 mg/jour que de sujets témoins a répondu au traitement (46 % et 30 %, respectivement). De même, la dose de 300/600 mg/jour s'est révélée significativement supérieure au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil (p = 0,0030) et le score attribué sur l'échelle PGIC (p = 0,021).

***Études portant sur les névralgies postzostériennes***

On a établi l'efficacité de prégabaline dans le soulagement des névralgies postzostériennes en menant 3 études multicentriques comparatives à double insu comportant l'emploi de doses fixes, 2 et 3 f.p.j., ou d'un placebo. Les patients consignaient l'intensité de leur douleur dans un journal quotidien, sur une échelle de 11 points, où 0 désigne l'absence de douleur et 10, la pire douleur possible. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée ou intense, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement). Les analyses supplémentaires ont porté sur les scores moyens calculés durant chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (patients dont le score moyen à la fin de l'essai avait diminué d'au moins 50 % par rapport au score de départ). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les scores attribués quotidiennement aux perturbations du sommeil et sur l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (PGIC). La moyenne des scores attribués au sommeil a été calculée à la dernière évaluation menée ainsi que durant chaque semaine de l'essai. L'évaluation finale effectuée sur l'échelle PGIC portait sur l'évolution de l'état global du patient depuis le début de l'essai; cette échelle catégorique comporte 7 points allant de « très nette amélioration » à « très nette détérioration ».

Les études PHN1, PHN2 et PHN3 ont porté sur 779 patients souffrant de névralgies postzostériennes persistant depuis au moins 6 mois (essai PHN1) ou 3 mois (essais PHN2 et PHN3) après la guérison du zona. Les scores moyens attribués à la douleur au début des 3 essais allaient de 6,4 à 6,8. Les analyses principales et secondaires menées durant ces études étaient fondées sur le principe de l'intention de traiter. Ont participé jusqu'à la fin des essais 71 % des participants qui recevaient de la prégabaline.

Durant les essais décrits ci-dessous, on a réparti de façon aléatoire les patients dans des groupes de traitement qu'on a ensuite stratifiés suivant la clairance de la créatinine. Les fréquences d'effets indésirables et d'abandons motivés par ces effets ont été beaucoup plus élevées chez les sujets dont la clairance de la créatinine était inférieure à 60 mL/min que chez les autres (≥ 60 mL/min).

Étude PHN1 : Cet essai de 8 semaines portant sur 238 patients (dont 157 ont reçu la prégabaline et 81, un placebo) visait à comparer la prise de 150 ou de 300 mg/jour de prégabaline (50 ou 100 mg, 3 f.p.j.) avec celle d'un placebo. On y avait admis des patients dont la clairance de la créatinine était plus lente (de 30 à 60 mL/min) et qui ont été répartis dans les groupes de traitement de manière aléatoire. Sur le plan de l'efficacité, les doses de 150 et 300 mg/jour de prégabaline ont entraîné des résultats comparables. Les 2 doses de prégabaline se sont révélées significativement supérieures au placebo en ce qui a trait à leur effet sur les scores moyens

attribués à la douleur à la fin de l'essai (p = 0,0002 pour les 2 doses). La proportion de patients qui ont répondu au traitement était significativement plus élevée chez ceux qui recevaient 150 et 300 mg/jour de prégabaline (26 % et 28 %, respectivement; p = 0,006 dans les 2 cas) que chez les sujets témoins (10 %). Les doses de 150 et 300 mg/jour se sont également révélées significativement supérieures au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil (p = 0,0003 et p = 0,0002, respectivement); seule la dose de 300 mg/jour s'est révélée significativement supérieure au placebo quant au score attribué sur l'échelle PGIC (p = 0,002).

Étude PHN2 : Cet essai de 8 semaines portant sur 173 patients (dont 89 ont reçu la prégabaline et 84, un placebo) visait à comparer la prise de prégabaline et d'un placebo. Afin d'obtenir des expositions équivalentes, on a administré 300 ou 600 mg/jour de prégabaline aux membres du groupe traité suivant la clairance de la créatinine mesurée chez eux. La dose de 300/600 mg/jour de prégabaline a eu un effet significatif sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai, par rapport au placebo (p = 0,0001). Une proportion significativement plus élevée (p ≤ 0,001) de patients traités que de sujets témoins a répondu au traitement (50 % et 20 %, respectivement). De même, la prégabaline s'est révélé significativement supérieur au placebo en ce qui a trait aux paramètres secondaires tels que les troubles du sommeil (p ≤ 0,0001) et le score attribué sur l'échelle PGIC (p ≤ 0,001).

Étude PHN3 : Cet essai de 13 semaines portant sur 368 patients (dont 275 ont reçu la prégabaline et 93, un placebo) visait à comparer la prise de 150, 300, ou encore de 300/600 mg/jour de prégabaline (en 2 prises fractionnées), avec celle d'un placebo. Afin d'obtenir des expositions équivalentes, on a administré 300 ou 600 mg/jour de prégabaline aux membres du dernier groupe suivant la clairance de la créatinine mesurée chez eux. Le traitement par prégabaline à toutes les doses étudiées a eu un effet significatif sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai, par rapport au placebo (150 mg/jour : p = 0,0077; 300 mg/jour : p = 0,0016; et 300/600 mg/jour : p = 0,0003). La proportion de patients qui ont répondu au traitement était significativement plus élevée chez ceux qui recevaient prégabaline à raison de 150 mg/jour (26 %, p = 0,001), de 300 mg/jour (27 %, p = 0,001) et de 300/600 mg/jour (38 %, p = 0,001) que chez les sujets témoins (8 %). De même, toutes les doses étudiées (150, 300 et 300/600 mg), se sont révélées significativement supérieures au placebo en ce qui a trait au paramètre secondaire portant sur le sommeil (p = 0,0007, p = 0,0002 et p = 0,0002, respectivement). Les doses de 150 mg/jour et de 300/600 mg/jour se sont révélées significativement supérieures au placebo quant au score attribué sur l'échelle PGIC (p ≤ 0,020 et p = 0,003, respectivement).

**Études portant sur la douleur neuropathique (analyse d'ensemble)**

Après le regroupement et l'analyse des scores moyens finaux attribués à la douleur durant tous les essais comparatifs portant sur la neuropathie diabétique et les névralgies postzostériennes, on n'a observé aucune différence significative quant à l'efficacité qui soit liée au sexe ou à l'appartenance raciale des participants.

Durant les essais cliniques comparatifs portant sur la neuropathie diabétique et les névralgies postzostériennes, la prégabaline, administré à raison de 150, 300 et 600 mg/jour, s'est révélé plus

efficace que le placebo, et ce, de façon significative sur le plan statistique, dans l'atténuation des troubles du sommeil et l'amélioration du score attribué sur l'échelle PGIC.

***Douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière***
Cent trente-sept (137) patients souffrant de douleur neuropathique à la suite d'un traumatisme de la moelle épinière (paraplégie ou tétraplégie persistant depuis au moins 1 an) ont participé à une étude multicentrique comparative avec placebo et groupes parallèles, d'une durée de 12 semaines, menée à double insu et avec répartition aléatoire. Les patients consignaient l'intensité de leur douleur dans un journal quotidien, sur une échelle de 11 points, où 0 désigne l'absence de douleur et 10, la pire douleur possible. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée ou intense, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Les patients affectés aléatoirement au groupe prégabaline ont reçu des doses croissantes de 150, 300 et 600 mg/jour administrées en 2 prises, et réglées en fonction de leur réponse et de leur tolérance, à intervalle de 1 semaine jusqu'à la 3e semaine de traitement au plus tard; les patients conservaient ensuite la même dose jusqu'à la fin de l'étude. Tant dans le groupe placebo que dans le groupe prégabaline, la majorité des patients prenaient en plus des analgésiques, des anti-inflammatoires et des antidépresseurs contre la douleur durant l'étude. Comme dans le groupe prégabaline, les patients du groupe placebo ont suivi un schéma posologique avec 2 prises par jour, se conformant au même protocole de réglage à l'insu pour la phase de traitement à double insu de 12 semaines. Dans le groupe prégabaline, 70 % des patients ont participé à l'étude jusqu'à la fin, contre 55,2 % dans le groupe placebo.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement). Les analyses supplémentaires ont porté sur les scores moyens calculés durant chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (patients dont le score moyen à la fin de l'essai avait diminué d'au moins 30 % ou d'au moins 50 % par rapport au score de départ). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les scores attribués quotidiennement aux perturbations du sommeil et sur l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (PGIC).

La prégabaline a montré une réduction significativement supérieure au placebo en ce qui a trait à son effet sur les scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai ($p < 0,001$). Cette différence entre les groupes de traitement s'est montrée significative dès la première semaine de traitement pour le rester pendant toute la durée de l'étude. La proportion de patients qui ont montré une réduction du score moyen attribué à la douleur égale ou supérieure à 30 % par rapport au score de départ était significativement plus élevée dans le groupe prégababline (42 %) que dans le groupe témoin (16 %). De même, la proportion de patients qui ont montré une réduction du score moyen attribué à la douleur égale ou supérieure à 50 % par rapport au score de départ était significativement plus élevée dans le groupe prégababline (22 %) que dans le groupe témoin (8 %). Les paramètres secondaires de la douleur concernant notamment les troubles du sommeil et l'échelle PGIC se sont également montrés significativement supérieurs par rapport au placebo.

Après l'étude comparative avec placebo menée à double insu durant 12 semaines, 103 patients ont reçu de la prégabaline dans le cadre d'une phase ouverte de prolongation de l'étude (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**, Aperçu des effets indésirables du médicament). Des congés thérapeutiques obligatoires (allant de 3 à 28 jours) étaient prévus tous les 3 mois durant la phase ouverte de prolongation. Les patients dont la douleur réapparaissait durant ces congés pouvaient reprendre leur traitement par la prégabaline pour une période supplémentaire de 3 mois. La durée médiane du traitement lors de la phase ouverte s'est établie à 545 jours. La durée médiane du traitement au cours des phases à double insu et ouverte pour les sujets ayant prolongé leur traitement durant la phase de prolongation s'est établie à 608 jours.

Durant les congés thérapeutiques, la plupart des patients ont indiqué une recrudescence de leur douleur à la suite de l'arrêt temporaire de la prégabaline.

**Douleur associée à la fibromyalgie**

**Données démographiques et modalités de l'essai**

On a établi l'efficacité de la prégabaline pour le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie à l'issue de 4 essais multicentriques, comparatifs avec placebo, menés en mode à double insu et à dose fixe. Son efficacité a été également confirmée par une étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines.

Pour être admis, les sujets devaient souffrir d'une douleur modérée ou grave, ce qui correspond à un score moyen (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de la douleur avant de prendre le médicament évalué) initial $\geq 4$, et avoir reçu un diagnostic de fibromyalgie d'après les critères de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleurs diffuses depuis 3 mois et présence d'une douleur à au moins 11 des 18 points sensibles spécifiques). Durant tous les essais mentionnés ci-dessus, les sujets pouvaient prendre jusqu'à 4 g d'acétaminophène par jour au besoin pour soulager la douleur.

La baisse du score moyen de la douleur (moyenne des scores quotidiens au cours des 7 derniers jours de traitement par le médicament évalué) a servi de principal paramètre d'évaluation de l'efficacité durant les 4 essais comparatifs. Les sujets ont consigné quotidiennement le degré d'intensité de la douleur au moyen d'une échelle numérique de 11 points (Likert) allant de 0 : « aucune douleur » à 10 : « douleur à son paroxysme ». On a ensuite calculé les différences entre les groupes, définies comme la variation des scores moyens de la douleur obtenus avec la prégabaline versus le placebo (medicament – placebo).
Les taux de réponses favorables (sujets rapportant une réduction d'au moins 30 % ou 50 % du score moyen de la douleur par rapport au début de l'étude), l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (échelle PGIC), le questionnaire FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), l'échelle MOS (Medical Outcomes Study) d'évaluation du sommeil et les scores quotidiens de la qualité du sommeil ont servi de paramètres d'évaluation de l'efficacité supplémentaires et secondaires.

L'intervalle avant l'épuisement de l'effet thérapeutique, déterminé au moyen d'une échelle d'évaluation visuelle analogique (EVA) de la douleur ou d'après une aggravation des symptômes

de fibromyalgie ayant nécessité un autre médicament de l'avis de l'investigateur principal, a servi de principal paramètre d'évaluation de l'efficacité durant l'étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines. L'intervalle avant l'aggravation des scores à l'échelle PGIC, au questionnaire FIQ et à l'échelle MOS du sommeil ont servi de paramètres secondaires.

**Tableau 15. Résumé des données d'essais cliniqu7es comparatifs avec placebo étayant l'efficacité de la prégabaline contre la douleur associée à la fibromyalgia**

| **No de l'essai** | **Modalités et durée de l'essai** | **Nbre de sujets (n)** | **Âge moyen (ans)**<br><br>**Écart** | **Nbre de sujets ayant terminé l'essai (%)** | **Score moyen initial de la douleur (É.T.)**<br><br>**Écart des scores initiaux** | **Efficacité** | **Différence entre les groupes (écart)** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| F1 | Essai multicentrique, comparatif avec placebo, en mode parallèle, à double insu et répartition aléatoire, de 8 semaines | n = 529<br>prégabaline à 50 mg 3 f.p.j. : 132<br>prégabaline : 100 mg 3 f.p.j. : 134<br>prégabaline à 150 mg 3 f.p.j. : 132<br>placebo : 131 | Âge moyen : 48,6<br>Écart : 20 à 78 | prégabaline à 50 mg 3 f.p.j. : 103 (78 %)<br>prégabaline à 100 mg 3 f.p.j. : 111 (83)<br>prégabaline à 150 mg 3 f.p.j. : 99 (75 %)<br>placebo : 97 (74 %) | Score moyen : 7,0 (1,3)<br>Écart : 3,4 Ŕ 10, 0 | p < 0,005 à la dose de 150 mg de prégabaline 3 f.p.j. | -0,13 à -0,93 |
| F2 | Essai multicentrique, comparatif avec placebo, en mode parallèle, à double insu et répartition aléatoire, de 13 semaines | n = 748<br>prégabaline à 150 mg 2 f.p.j. : 185<br>prégabaline à 225 mg 2 f.p.j. : 183<br>prégabaline à 300 mg 2 f.p.j. : 190<br>placebo : 190 | Âge moyen : 48,8<br>Écart : 18 à 82 | prégabaline à 150 mg 2 f.p.j. : 123 (66 %)<br>prégabaline à 225 mg 2 f.p.j. : 121 (66 %)<br>prégabaline à 300 mg 2 f.p.j. : 111 (58 %)<br>placebo : 130 (68 %) | Score moyen : 7,1 (1,3)<br>Écart : 3,6 Ŕ 10,0 | p < 0,05 à toutes les doses évaluées | -0,43 à -0,66 |
| **No de l'essai** | **Modalités et durée de l'essai** | **Nbre de sujets (n)** | **Âge moyen (ans)**<br><br>**Écart** | **Nbre de sujets ayant terminé l'essai (%)** | **Score moyen initial de la douleur (É.T.)**<br><br>**Écart des scores initiaux** | **Efficacité** | **Différence entre les groupes (écart)** |
| F3 | Essai multicentrique, comparatif avec placebo, en mode | n = 745<br>prégabaline à 150 mg 2 f.p.j. : 183 | Âge moyen : 50,1<br>Écart : 18 à 81 | PGB 150 2 f.p.j. : 123 (67,2 %)<br>PGB 225 2 | Score moyen : 6,7 (1,3)<br>Écart : 1,0 Ŕ 10,0 | p < 0,0005 à toutes les doses évaluées | -0,71 à -1,00 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | parallèle, à double insu et répartition aléatoire, mené chez une population sélectionnée, durant 14 semaines | prégabaline à 225 mg 2 f.p.j. : 190 prégabaline à 300 mg 2 f.p.j. : 188 placebo : 184 | | f.p.j. : 125 (65,8 %) PGB 300 2 f.p.j. : 113 (60,1 %) PLC : 125 (67,9 %) | | | |
| F4 | Essai multicentrique, comparatif avec placebo, en mode parallèle, à double insu et répartition aléatoire, mené chez une population sélectionnée, durant 14 semaines | n = 735 prégabaline à 150 mg 2 f.p.j. : 183 prégabaline à 225 mg 2 f.p.j. : 182 prégabaline à 300 mg 2 f.p.j. : 186 placebo : 184 | Âge moyen : 48,5 Écart : 20 à 81 | prégabaline à 150 mg 2 f.p.j. : 123 (67 %) prégabaline à 225 mg 2 f.p.j. : 133 (73 %) prégabaline à 300 mg 2 f.p.j. : 121 (65 %) placebo : 141 (76 %) | Score moyen : 6,7 (1,4) Écart : 1,0 Ŕ 10,0 | p < 0,05 seulement à la dose de 225 mg de prégabaline 2 f.p.j. | -0,23 à -0,54 |

Étude F1 : Durant cette étude de 8 semaines, les sujets ont reçu 150, 300 ou 450 mg/jour de prégabaline (79 % des 398 sujets ont terminé l'étude) ou un placebo (74 % des 131 témoins ont terminé l'étude). L'effet du traitement sur le score moyen de la douleur s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo à la dose de 450 mg/jour de prégabaline (p = 0,0009), mais pas aux doses de 150 et de 300 mg/jour. Les différences entre les groupes se situent entre -0,13 et -0,93. La plupart des résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité. On n'a pas eu recours au FIQ durant l'étude F1. On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables.

Étude F2 : Durant cette étude de 13 semaines, les sujets ont reçu 300, 450 ou 600 mg/jour de prégabaline (64 % des 558 sujets ont terminé l'étude) ou un placebo (68 % des 190 témoins ont terminé l'étude). Au départ, les scores moyens de la douleur variaient entre 3,6 et 10,0 chez les sujets du groupe prégabaline, et entre 4,3 et 10,0 chez les témoins. L'effet du traitement sur le score moyen de la douleur s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo avec toutes les doses de prégabaline (p = 0,0449 aux doses de 300 et de 450 mg/jour; p = 0,0070 à la dose de 600 mg/jour). Les différences entre les groupes se situent entre -0,43 et -0,66. La plupart des résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité. On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables.

Étude F3 : Durant cette étude de 14 semaines, les sujets ont reçu 300, 450 ou 600 mg/jour de prégabaline (64 % des 561 sujets ont terminé l'étude) ou un placebo (68 % des 184 témoins ont terminé l'étude). Cette étude a été menée chez une population sélectionnée (« enrichie »), étant donné que les témoins ayant répondu au placebo (réduction ≥ 30 % du score moyen de la douleur) durant la phase préliminaire de 1 semaine ont été exclus de la phase de traitement à

double insu. L'effet du traitement sur le score moyen de la douleur s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo avec toutes les doses de prégabaline ($p = 0,0009$ à 300 mg/jour; $p < 0,0001$ à 450 et à 600 mg/jour). Les différences entre les groupes se situent entre -0,71 et -1,00. La plupart des résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité. On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables.

Étude F4 : Durant cette étude de 14 semaines, les sujets ont reçu 300, 450 ou 600 mg/jour de prégabaline (68 % des 551 sujets ont terminé l'étude) ou un placebo (76 % des 184 témoins ont terminé l'étude). Cette étude a été menée chez une population sélectionnée (« enrichie »), étant donné que les témoins ayant répondu au placebo (réduction ≥ 30 % du score moyen de la douleur) durant la phase préliminaire de 1 semaine ont été exclus de la phase de traitement à double insu. L'effet du traitement sur le score moyen de la douleur s'est révélé significativement supérieur à celui du placebo à la dose de 450 mg/jour de prégabaline ($p = 0,0164$), mais pas à 300 ni à 600 mg/jour. Les différences entre les groupes se situent entre -0,13 et -0,54. La plupart des résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité. On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables.

Étude F5 : Durant cette étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines, on a comparé la prégabaline à un placebo. Les sujets qui répondaient aux critères diagnostiques de la fibromyalgie de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleurs diffuses depuis 3 mois et présence d'une douleur à au moins 11 des 18 points sensibles) et avaient un score ≥ 40 mm à l'échelle analogique visuelle (EVA) de la douleur étaient admissibles à la phase sans insu d'optimisation de la dose de 6 semaines. Durant cette phase, on a réglé la dose quotidienne totale à 300, à 450 ou à 600 mg. Pour conclure qu'un sujet répondait favorablement à la prégabaline, il devait bénéficier d'une réduction d'au moins 50 % de la douleur à l'échelle EVA et d'une « grande amélioration » ou d'une « très grande amélioration » à l'échelle PGIC. Au total, 566 sujets répondant au traitement par prégabaline ont été répartis aléatoirement pour recevoir en double insu soit leur dose optimisée de prégabaline (279 sujets), établie durant la phase sans insu (poursuite du traitement), soit un placebo (287 sujets; arrêt du traitement). Cette phase à double insu a duré 26 semaines au maximum. Le traitement par la prégabaline s'est associé à un intervalle significativement plus long avant l'épuisement de la réponse comparativement au placebo ($p < 0,0001$) et à moins de rechutes (32 %) comparativement au placebo (61 %). Parmi les sujets répondant à la prégabaline qui ont continué de le prendre durant la phase à double insu, 38 % ont terminé les 26 semaines de traitement, comparativement à 19 % de ceux qui ont reçu un placebo. Tous les résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie préclinique

La prégabaline exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique dans les modèles animaux. Dans les modèles de rat, elle ne prévient pas les comportements révélateurs d'une

douleur nociceptive aiguë, mais freine les réactions chez les animaux sensibilisés par l'inflammation ou une lésion des nerfs sensitifs (douleur neuropathique). La prégabaline a un effet de type analgésique à la fois sur la douleur somatique et sur la douleur viscérale (voies digestives basses). Chez le rat anesthésié, elle atténue l'activité réflexe consécutive à une stimulation nociceptive au niveau de la moelle, surtout après une lésion inflammatoire ou neuropathique. Administrée à faibles doses par voie intrathécale, la prégabaline inhibe les comportements révélateurs de douleur; cet effet laisse croire qu'elle agit directement sur les tissus de la moelle épinière. Dans les modèles d'épilepsie (rongeurs), la prégabaline prévient les crises partielles et tonico-cloniques généralisées, mais pas les absences. L'énantiomère R de la prégabaline était généralement inactif dans ces modèles.

La prégabaline suscite des réactions de type anxiolytique lors de l'épreuve de suspension par la queue chez la souris, des tests de conflit de Vogel et de Geller chez le rat, du test du labyrinthe en croix surélevé chez le rat, et du test de conflit de Geller chez le singe rhésus. L'administration de prégabaline favorise en outre le sommeil lent spontané chez le rat et cause une ataxie subtile, sans toutefois altérer la locomotion ni l'état de conscience chez le rat et la souris.

La prégabaline s'apparente, par sa structure, à la fois au GABA, neurotransmetteur inhibiteur présent à l'état naturel, et à la L-leucine, acide aminé endogène. Toutefois, elle n'agit pas sur les récepteurs GABAA et GABAB, ni sur les récepteurs des benzodiazépines. Elle ne perturbe pas non plus la dégradation du GABA et n'agit pas directement sur le captage de ce neurotransmetteur dans les tissus cérébraux. La prégabaline et la L-leucine se lient avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta, protéine auxiliaire associée aux canaux calciques potentiel-dépendants. Dans les modèles animaux, la prégabaline et ses dérivés structuraux doivent leur activité pharmacologique à leur affinité pour ce site de liaison. L'action analgésique et anticonvulsivante de la prégabaline est d'ailleurs réduite chez la souris porteuse d'une mutation qui empêche la liaison entre la prégabaline et la protéine alpha2-delta de type 1. De telles constatations révèlent que la prégabaline ne peut exercer son action pharmacologique in vivo que si elle se fixe à la protéine alpha2-delta. L'énantiomère R de la prégabaline s'est révélé avoir 10 fois moins d'affinité que la molécule mère pour ces sites, conformément à l'absence d'effet général observée dans les modèles animaux. In vitro, la prégabaline réduit la libération du glutamate, de la noradrénaline, de la substance P et du peptide lié au gène de la calcitonine par certains tissus cérébraux. Elle freine aussi l'entrée de calcium dans les terminaisons présynaptiques isolées (synaptosomes). Les effets de la prégabaline sur la libération de neurotransmetteurs et l'entrée de calcium découlent d'une modulation subtile des canaux calciques potentiel-dépendants. Cela dit, la prégabaline ne bloque pas la conductance des canaux calciques et n'inhibe pas complètement la libération des neurotransmetteurs, même à des concentrations élevées.

La prégabaline est aussi un substrat du système de transport des acides aminés de série L des membranes cellulaires, qui facilitent son passage à travers les barrières membranaires. Lorsque des neurones cultivés sont exposés de façon prolongée à de faibles concentrations de prégabaline, les transporteurs du GABA (GAT1) sont redistribués et passent du cytosol à la membrane cellulaire. La prégabaline ne modifie toutefois pas la teneur en GABA des tissus neuronaux in vitro. De plus, elle n'a pas d'effet sur les propriétés électrophysiologiques des

récepteurs GABAergiques ni sur la transmission synaptique du glutamate et du GABA, et n'altère pas la potentialisation synaptique à long terme in vitro. Présente en concentrations élevées, la prégabaline freine l'activation de certaines kinases dans des cellules cultivées de mammifères et stimule l'activité de l'acide glutamique décarboxylase, une enzyme synthétique du GABA. La prégabaline est inactive à la hauteur des 38 sites de liaison des radioligands (médicaments et neurotransmetteurs) fréquemment étudiés, et n'influe pas sur le captage des monoamines neurotransmettrices dans les tissus cérébraux isolés.

Le risque de pharmacodépendance à la prégabaline est faible. La baisse de l'activité locomotrice spontanée et/ou l'ataxie sont courantes chez les animaux exposés aux médicaments agissant sur le SNC. Aucun risque d'ordre cardiovasculaire, rénal, digestif ou pulmonaire significatif n'a été observé.

***Pharmacocinétique***

La prégabaline est bien absorbée par suite de son administration par voie orale. Sa biodisponibilité absolue est élevée chez le rongeur et le singe, et l'exposition est proportionnelle à la dose jusqu'à concurrence de 2500 mg/kg chez le rat et de 50 mg/kg chez le singe. Elle diminue cependant aux doses plus élevées, vraisemblablement en raison d'une saturation de l'absorption. La prégabaline est largement distribuée dans la plupart des tissus et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. Les radio-équivalents de la prégabaline se concentrent dans le pancréas de la souris et du rat, mais pas dans celui du singe. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques chez la souris, le rat, le singe ni l'être humain. Par conséquent, on ne prévoit pas que la prégabaline employée aux doses thérapeutiques interagisse avec d'autres médicaments en concurrençant ceux-ci pour les protéines plasmatiques.

La prégabaline subit une biotransformation minimale chez la souris, le rat et le singe. La substance médicamenteuse récupérée dans l'urine est constituée pour au moins 90 % de la molécule mère inchangée. Un métabolite N-méthylé de moindre importance constitue de 2 à 3 % de la radioactivité urinaire chez la souris et le rat. Chez le singe, seul un constituant mineur non identifié (< 1 %) est détecté dans l'urine. Chez le chien, par opposition aux autres espèces animales et à l'être humain, quelque 45 % de la dose de prégabaline sont excrétés dans l'urine sous forme de métabolite N-méthylé. Ces données confirment le bien-fondé du choix du rat et du singe aux fins des études de toxicologie. À des concentrations pouvant atteindre 1 mM, la prégabaline n'a pas inhibé de façon significative les principales isoenzymes du cytochrome P450. On ne s'attend donc pas à ce que la prégabaline employée aux doses thérapeutiques interagisse avec d'autres médicaments sur le plan de la biotransformation.

Chez les animaux de laboratoire, comme chez l'être humain, les reins constituent la principale voie d'excrétion de la prégabaline (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez la souris, le rat et le chien, au moins 80 % de la dose orale ont été excrétés en 24 heures, alors que ce pourcentage a été de 71 % ou plus chez le singe.

**TOXICOLOGIE**

**Toxicité aiguë et chronique**

La toxicité aiguë de la prégabaline est faible. Les animaux ayant reçu de la prégabaline par voie orale dans le cadre d'études portant sur l'administration d'une dose unique et de doses multiples étaient hypoactifs, hyperactifs et/ou ataxiques; ces comportements sont souvent liés à l'emploi de médicaments agissant sur le SNC. Aucun effet toxique significatif sur les organes cibles n'a été observé chez les rats traités pendant une période maximale de 52 semaines ni chez les singes traités jusqu'à concurrence de 69 semaines, alors que l'exposition était au moins 8 fois supérieure à celle qu'on obtient en moyenne chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. Les effets de la prégabaline chez les animaux jeunes et adultes étaient semblables.

***Toxicité aiguë***

Des études de toxicité aiguë orale et intraveineuse ont été menées chez la souris et le rat. L'administration d'une dose unique de 5000 mg/kg par voie orale ou de 300 mg/kg par voie volume) a entraîné l'hypoactivité chez la souris et le rat, ainsi que de la diarrhée et la coloration des urines chez le rat, sans toutefois provoquer la mort ou la modification des paramètres biochimiques cliniques. Aucune altération macroscopique ou histopathologique liée au médicament n'a été constatée chez les rongeurs ayant reçu une seule dose par voie orale ou intraveineuse.

***Toxicité chronique***

Le tableau 16 présente les espèces animales exposées à des doses répétées dans le cadre des études de toxicologie. Les résultats de ces études sont présentés dans les paragraphes qui suivent.

**Tableau 16 présente les espèces animales exposées à des doses répétées dans le cadre des etudes de toxicology. Les résultats de ces etudes sont presents dans les paragraphes qui suivent.**

| **Espèce** | **Durée (Semaine)** | **Doses (min. - max.) (mg/kg)** |
|---|---|---|
| Rat | 2 | 500 – 2500 |
| | 4 | 500 – 5000 |
| | 4 | 50 – 250 |
| | 13 | 50 – 1250 |
| | 26/52 | 50 – 500 |
| | | |
| **Espèce** | **Durée (Semaine)** | **Doses (min. - max.) (mg/kg)** |
| Singe | Dose croissantes | 50 – 2000 |
| | 2 | 100 – 2000 |
| | 4 | 100 - 2000 |
| | 4 jours (toxicocinétique) | 500 – 1000 |
| | 4 | 25 – 500, 2 f.p.j. |
| | 13 | 10 – 500 |
| | 65 - 69 | 10 - 500 |

**Rat** : Des cas d'ataxie et d'hypoactivité ont été observés chez des rats exposés à des doses orales répétées > 500 mg/kg entraînant une $ASC_{(0-24)}$ > 1280 µg•h/mL; une dermatose de la queue et une coloration des urines étaient observables aux doses > 250 mg/kg, alors que l'$ASC_{(0-24)}$ était > 802 µg•h/mL. Le gain de poids corporel a diminué de 18 à 70 % chez les rats ayant reçu des doses de prégabaline allant de 500 à 5000 mg/kg pendant 4, 13 ou 52 semaines. L'administration de 50 ou 250 mg/kg durant 52 semaines, se traduisant par une exposition < 1210 µg•h/mL, n'a pas eu d'effet sur le gain de poids corporel. Des altérations de la vessie (dilatation, oedème et hémorragie) et des cas isolés de mortalité associés à une pyélonéphrite et/ou à une cystite ont été recensés chez des rats exposés à > 250 mg/kg; l'$ASC_{(0-24)}$ était alors > 802 µg•h/mL. Les paramètres relatifs aux érythrocytes ont augmenté de 6 à 16 % chez les rats ayant reçu de 500 à 5000 mg/kg de prégabaline pendant 4 semaines; ces hausses étaient toutefois réversibles. La numération érythrocytaire avait augmenté d'à peine 5 à 11 % après l'administration de doses de 50 à 1250 mg/kg durant 13, 26 et 52 semaines, correspondant à une exposition > 228 µg•h/mL. La numération plaquettaire a diminué de 14 à 36 % chez les mâles exposés à > 50 mg/kg et les femelles exposées à > 100 mg/kg pendant au plus 52 semaines ($ASC_{[0-24]}$ > 228 µg•h/mL). Elle est revenue à la normale au cours de la période de sevrage thérapeutique de 4 semaines ayant suivi les 4 semaines d'administration du médicament. Le nombre total de cellules nucléées dans la moelle osseuse a chuté de 18 à 44 % chez les rats ayant reçu de 250 à 1250 mg/kg de prégabaline pendant 13, 26 ou 52 semaines. L'administration de 50 mg/kg pendant une période maximale de 52 semaines (entraînant une exposition < 228 µg•h/mL) n'a eu aucun effet sur la moelle osseuse. Chez les rats exposés à la prégabaline pendant 4 semaines, une hypospermie épididymaire est survenue aux doses > 500 mg/kg et une dégénérescence de l'épithélium germinatif, à la dose de 1250 mg/kg entraînant une $ASC_{[0-24]}$ > 1690 µg•h/mL. Aucune altération comparable n'a été observée durant l'étude de 52 semaines au cours de laquelle des doses pouvant atteindre 500 mg/kg ont été administrées. Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les rats ayant reçu 50 mg/kg pendant 13 semaines ($ASC_{[0-24]}$ = 188 µg•h/mL, tous sexes confondus). Durant l'étude de 52 semaines, les effets à cette dose ont été minimes.

**Singe** : Écoulement nasal, selles molles et diarrhée ont été observés chez des singes ayant reçu des doses orales répétées > 100 mg/kg pendant une période maximale de 13 semaines ($ASC_{[0-24]}$ > 398 µg•h/mL). L'hypoactivité était remarquable à > 500 mg/kg ($ASC_{[0-24]}$ > 974 µg•h/mL). La mort est survenue dans les 3 jours suivant la mise en route du traitement chez des singes qui recevaient 500 mg/kg, 2 f.p.j., 1000 ou 2000 mg/kg. Même si on ne possède pas de données toxicocinétiques sur tous ces singes, l'$ASC_{(0-24)}$ la plus faible relevée chez un animal mort était de 1640 µg•h/mL. Les effets sur le myocarde observés chez des singes exposés à > 50 mg/kg au cours des études de 4 semaines ne se sont pas répétés lors des études de toxicité chronique et subchronique et, de ce fait, n'ont pas été considérés comme liés au médicament. L'administration de 10 à 500 mg/kg de prégabaline pendant une période maximale de 69 semaines n'a pas eu d'effet sur le gain de poids corporel ni sur les paramètres hématologiques et médullaires des singes. La numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes des singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant 69 semaines n'ont pas été altérées. Une dermatose de la queue a été observée chez les singes exposés à > 25 mg/kg. Hormis la dermatose caudale, aucun effet significatif n'a été observé chez les singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg durant une période maximale de 69 semaines (concentrations plasmatiques < 76,2 µg/mL). Compte tenu du tableau toxicocinétique obtenu sur 4 semaines et des échantillons prélevés au terme d'une période

déterminée (52 semaines), l'$ASC_{(0-24)}$ tous sexes confondus a été évaluée à 1040 µg•h/mL.

***Toxicité génétique***

Le potentiel génotoxique de la prégabaline a été évalué dans le cadre d'une batterie de tests. La prégabaline n'a pas eu d'effet mutagène sur les bactéries cultivées (jusqu'à concurrence de 5000 µg/boîte de Petri), avec ou sans l'activation métabolique assurée par le surnageant postmitochondrial du foie de souris B6C3F1 ou CD-1, ou encore de rats Wistar traités par Aroclor 1254. Aucun signe de mutagénicité ou d'aberration structurale des chromosomes n'a été observé dans des cellules de mammifères in vitro à des doses pouvant atteindre 1600 µg/mL, avec ou sans activation métabolique. La prégabaline n'a pas déclenché la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de souris B6C3F1 ou CD-1, ou encore de rats Wistar ayant reçu une dose unique par voie orale pouvant atteindre 2000 mg/kg. Le nombre de cellules porteuses de micronoyaux n'a pas augmenté dans la moelle osseuse des souris B6C3F1 ou CD-1 ni des rats Wistar exposés à une dose orale unique allant jusqu'à 2000 mg/kg.

Ces résultats prouvent que la prégabaline n'a pas d'effet génotoxique que ce soit in *vitro* ou in *vivo*.

***Reproduction et tératologie***

Bien que l'estrus et le diestrus aient été prolongés chez des rates exposées à des doses de 1250 et à 2500 mg/kg, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des rates ayant reçu de 500 à 2500 mg/kg avant leur accouplement avec des mâles non traités. L'administration de prégabaline au rat a entraîné une diminution réversible de la fertilité et de la motilité des spermatozoïdes alors que l'exposition était au moins 27 fois supérieure à celle qu'on obtient en moyenne chez l'être humain à la dose maximale recommandée. Aucun effet lié au médicament n'a été observé sur le sperme de singes ayant reçu pendant 69 semaines des doses entraînant une exposition jusqu'à 8 fois supérieure à l'exposition maximale chez l'être humain.

Durant un essai clinique comparatif à double insu visant à évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à une dose de 600 mg/jour de prégabaline. Après 3 mois de traitement (durée du cycle de spermatogenèse), la différence relative au pourcentage moyen de spermatozoïdes ayant une motilité normale s'élevait à moins de 4 % entre les sujets traités par la prégabaline et ceux qui avaient reçu le placebo, et la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ ne dépassait pas 2 % dans l'un et l'autre groupes. Aucune étude clinique bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la reproduction masculine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Au cours des études de développement embryo-foetal, la prégabaline a eu des effets toxiques sur la mère dans le cas des rates et des lapines exposées à ≥ 500 mg/kg et à ≥ 250 mg/kg, respectivement, ainsi que sur les foetus issus des rates et des lapines exposées respectivement à 2500 et à 1250 mg/kg. La prégabaline ne s'est toutefois pas révélée tératogène chez la souris, le rat ni le lapin malgré une exposition de 31 à 77 fois supérieure à l'exposition moyenne obtenue chez l'être humain à la dose maximale recommandée (600 mg/jour). Durant l'étude de toxicité prénatale et postnatale menée chez le rat, la prégabaline a eu des effets toxiques sur le développement des petits lorsque l'exposition dépassait d'au moins 5 fois l'exposition moyenne chez l'être humain. L'emploi de doses entraînant une exposition 2 fois plus grande que l'exposition moyenne chez l'être humain à la dose maximale recommandée n'a occasionné aucun effet (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La prégabaline passe dans le lait de la rate en lactation. On ne sait toutefois pas si elle passe dans le lait maternel humain. Étant donné le risque d'exposition chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## RÉFÉRENCES


1. Arnold L, Russel I, Diri. E *et al*. : A 14-week randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *The Journal of Pain* 2008; 9 (9) : 792-805.

2. Crofford L, Rowbotham M, Mease P, *et al*. : Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome : Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52 (4) : 1264-1273.

3. Crofford L, Mease P, Simpson S *et al*. : Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM) : A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008; 136 : 419-431.

4. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels : Inhibition of K+-evoked [$^{3}$H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse* 2002; 45 (3) : 171-90.

5. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia : A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60 (8) : 1274-83.

6. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94 (2) : 149-58.

7. Fink K, Dooley DJ, Wolfgang MP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, Gothert M. Inhibition of neuronal $Ca^{2+}$ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology* 2002; 42 (2) : 229-36.

8. Kinsora JJ Jr, Serpa KA, Snyder BJ, Wiley J, Meltzer LT. Anxiolytic-like effects of pregabalin (Eng). 29$^{th}$ Annual Meeting of the Society for Neuroscience. [October 23-28, 1999]. *Soc Neurosci Abstr* 25(1-2) : 1319, 1999.

9. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy : a randomized controlled trial. *Neurology* 2004 :63 :2104-10.

10. Mease P, Russell J, Arnold L, et al. : A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatology* 2008; 35 (3) : 1-13.

11. Melzack R. The Short-Form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987;30 :191–197.

12. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, Sedman AJ, Cook JA, Bockbrader HN. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function (Eng). *J Clin Pharmacol* 2003; 43(3) : 277-83.

13. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin : a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005,6 :253-60.

14. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy : a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110 :628-38.

15. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia : results of a randomised, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;109 :26-35.

16. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte M, Greising T, Chambers R, Murphy T. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury. *Neurology* 2006; 67 :1792-1800.

17. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy : A review. *Diabetes Med* 2003; 20 (2) : 88-98.

18. Töelle T, Freynhagen, R, Versavel, M, Trostmann, U, Young, J. Pregabalin for relief of neuropathic pain with diabetic neuropathy : A randomized, double-blind study. E J Pain 2008; 12(2) : 203-13.

19. Van Seventer R, Feister H, Young J, Stoker M, Verseeavel M, Rigaudy L. Efficacy and

tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in post-herpetic neuralgia : a 13 week, randomized trial. Curr Med Res Opin 2006 22(2); 375-384.

20. Wallin J, Cui JG, Yakhnitsa V, Schechtmann G, Meyerson BA, Linderoth B. Gabapentin and pregabalin suppress tactile allodynia and potentiate spinal cord stimulation in a model of neuropathy (Eng). *Eur J Pain* 2002; 6(4) : 261-72.

21. Monographie de produit LYRICA ® datée du 6 décembre 2016. Pfizer Canada Inc. N$^{o}$ de contrôle de la présentation : 198215.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**[Pr]MYLAN-PREGABALIN**
**prégabaline en capsules**

**Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée par suite de l'homologation de MYLAN-PREGABALIN pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-PREGABALIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien**

## AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

**Quels renseignements importants faut-il connaître au sujet de MYLAN-PREGABALIN?**

1. MYLAN-PREGABALIN peut provoquer des réactions allergiques graves. Téléphonez sans attendre à votre médecin si vous croyez avoir n'importe lequel des symptômes suivants d'une réaction allergique grave :
Enflure du visage, de la bouche, des lèvres, des gencives, de la langue ou du cou
- Toute difficulté à respirer
- D'autres réactions allergiques comme des rougeurs cutanées, de l'urticaire et des ampoules

2. MYLAN-PREGABALIN peut causer des étourdissements et de la somnolence.
- Ne conduisez pas, ne prenez pas les commandes d'une machine et ne pratiquez aucune autre activité dangereuse tant que vous ne saurez pas si MYLAN-PREGABALIN affecte votre vigilance. Demandez au médecin à quel moment vous pourrez reprendre ce genre d'activités.

3. MYLAN-PREGABALIN peut causer des troubles visuels, y compris une vision brouillée. Téléphonez au médecin si vous constatez le moindre changement de votre vision.

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**
MYLAN-PREGABALIN est un médicament vendu sur ordonnance pour soulager les symptômes de la douleur neuropathique associée :
- à la neuropathie diabétique périphérique (douleur causée par les lésions nerveuses associées au diabète);
- aux névralgies postzostériennes (douleur persistante suivant la guérison des éruptions causées par le zona);
- à la douleur causée par une lésion des nerfs dans la moelle épinière.
- MYLAN-PREGABALIN est aussi administré pour soulager la douleur associée à la fibromyalgie (une affection qui inclut la douleur généralisée).

**Les effets de ce médicament :**
MYLAN-PREGABALIN peut soulager la douleur. Certaines personnes qui prennent MYLAN-PREGABALIN constatent une amélioration de leur état dès la première semaine de traitement.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**
Vous ne devez pas prendre MYLAN-PREGABALIN si vous êtes allergique à la prégabaline, le principal ingrédient de MYLAN-PREGABALIN, ou a tout autre ingredient entrant dans la composition de MYLAN-PREGABALIN (*voir* « Les ingrédients non médicinaux »). Enfants de moins de 18 ans.

**L'ingrédient médicinal :**
La prégabaline

**Les ingrédients non médicinaux :**
Les ingrédients non médicinaux qui composent le cœur des capsules sont : amidon de maïs, cellulose hydroxypropyl (faible substitution) et talc.

La tunique des capsules contient : gélatine, dioxyde de titane et oxyde de fer rouge (capsules à 75 mg, 225 mg et 300 mg seulement).

Le marquage sur les capsules est fait d'encre noire contenant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, alcool butylique normal, propylèneglycol, et laque pharmaceutique.

**La présentation :**
Capsules renfermant 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, ou 300 mg de prégabaline.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-PREGABALIN si :

- vous prenez d'autres médicaments remis sur ordonnance ou en vente libre, ou encore des produits naturels ou à base d'herbes médicinales;
- vous avez des problèmes rénaux;
- vous êtes enceinte, croyez l'être, avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez. MYLAN-PREGABALIN passe dans le lait maternel. On ne sait pas s'il peut faire du tort au nouveau-né. Avec l'aide de votre professionnel de la santé, vous devrez choisir entre le traitement par MYLAN-PREGABALIN et l'allaitement, car ils ne sont pas compatibles;
- vous avez déjà eu une réaction allergique (démangeaisons, respiration sifflante, urticaire ou enflure de la gorge ou du visage) à la prégabaline ou à n'importe lequel des ingrédients non médicinaux énumérés sous le titre : **Les ingrédients non médicinaux**;
- vous avez ou avez eu une maladie du coeur appelée insuffisance cardiaque congestive;
- vous avez déjà eu des problèmes gastro-intestinaux touchant le tube digestif inférieur (constipation et intestin bloqué ou paralysé), ou vous prenez des médicaments pouvant causer de la constipation.

**Registre des grossesses : Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par MYLAN-PREGABALIN, parlez à votre médecin de l'inscription au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Ce registre sert à collecter des renseignements sur la sûreté d'emploi des anticonvulsivants durant la grossesse. Vous pouvez vous y inscrire en appelant au 1-888-233-2334, si vous êtes enceinte et que vous prenez un médicament antiépileptique, quelle qu'en soit la raison. Pour en savoir davantage sur ce registre, vous pouvez consulter le site http://www.aedpregnancyregistry.org/.**

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Pendant votre traitement par MYLAN-PREGABALIN, ne commencez pas à prendre d'autres médicaments, y compris des produits naturels ou à base d'herbes médicinales, sans d'abord en parler à votre médecin. Votre médecin ou votre pharmacien saura quels sont les médicaments que vous pouvez prendre sans danger en même temps que MYLAN-PREGABALIN. MYLAN-PREGABALIN ne nuit pas à l'efficacité des pilules anticonceptionnelles.

Vous risquez davantage d'avoir des étourdissements ou d'éprouver de la somnolence si vous prenez un des produits ci-dessous en même temps que MYLAN-PREGABALIN :

- alcool
- médicaments pour l'anxiété (comme le lorazépam)
- analgésiques narcotiques (comme l'oxycodone)
- tout médicament qui cause de la somnolence

Vous risquez davantage de prendre du poids ou d'enfler si vous prenez Avandia (rosiglitazone) ou Actos (pioglitazone), deux antidiabétiques, en même temps que MYLAN-PREGABALIN.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous pouvez prendre MYLAN-PREGABALIN avec ou sans nourriture. Évitez cependant de consommer des boissons alcoolisées durant votre traitement.

**Posologie habituelle :**
Votre médecin vous indiquera la dose à prendre et le moment où vous devez le faire.

**Surdose :**

**En cas de surdose, rendez-vous immédiatement au service des urgences le plus proche, même si vous ne vous sentez pas malade. Apportez le flaçon de médicament avec vous, afin de le montrer au médecin.**

**Dose oubliée :**
Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli, SAUF si l'heure de la dose suivante approche. Dans un tel cas, attendez simplement de prendre la prochaine dose.

Ne cessez pas subitement de prendre MYLAN-PREGABALIN; consultez d'abord votre médecin. Faites renouveler votre ordonnance à l'avance pour ne pas être à court de médicament.

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Certaines personnes peuvent ressentir des effets secondaires après avoir pris MYLAN-PREGABALIN. Ces effets secondaires sont habituellement légers. Au cours des études, ils ont d'ailleurs été à l'origine de peu d'abandons.

Les effets secondaires le plus souvent liés à l'utilisation de MYLAN-PREGABALIN ont été les étourdissements, la somnolence, la vision trouble, la

sécheresse de la bouche, l'enflure des extrémités, la prise de poids, les difficultés de concentration, le manque d'énergie, la faiblesse musculaire, la constipation et les pertes de mémoire.

Un petit nombre de personnes qui prennent ce type de médicament peuvent avoir des pensées suicidaires. Si cela est votre cas, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Lorsque vous commencerez à prendre MYLAN-PREGABALIN, il se peut que vous ressentiez de la somnolence ou des étourdissements. Évitez d'effectuer des tâches pouvant être dangereuses, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines, jusqu'à ce que vous soyez habitué à prendre MYLAN-PREGABALIN ou que vous ayez l'assurance qu'il ne nuit pas à votre capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines.

Si MYLAN-PREGABALIN est pris avec d'autres médicaments pouvant causer de la constipation (comme les opioïdes contre la douleur), des problèmes gastro-intestinaux peuvent survenir (constipation et intestin bloqué ou paralysé).

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

| **Symptômes/effets** | | **Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien** | | **Cessez la prise du médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Cas graves seulement** | **Tous les cas** | |
| Fréquent | Étourdissements | √ | | |
| | Somnolence | √ | | |
| | Vision trouble | | √ | |
| Peu fréquent | Gain de poids | √ | | |
| | Enflure des mains et des pieds (œdème) | | √ | |
| | Enflure de la face, de la bouche, des gencives, de la langue ou du cou, difficulté à respirer | | | √ |
| | Fatigue extrême | | √ | |
| | Intensification de la toux | | √ | |
| | Réactions | | | √ |

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

| **Symptômes/effets** | | **Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien** | | **Cessez la prise du médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence** |
|---|---|---|---|---|
| | | **Cas graves seulement** | **Tous les cas** | |
| | allergiques (éruption cutanée, urticaire, formation de vésicules) | | | |
| | Diminution du volume d'urine | | √ | |
| | Pensées | | √ | |
| Très rare | Convulsions | | | √ |

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de MYLAN-PREGABALIN, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez MYLAN-PREGABALIN hors de la portée des enfants, Conservez MYLAN-PREGABALIN dans son emballage, à la température ambiante (entre 15°C à 30°C), hors de la portée des enfants.

## SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- En ligne sur le site Web de MedEffet (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php );
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir.
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 1908C
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles sur le site Web de MedEffet[MC] (http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php)

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit complète, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 01 mars 2017.