

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrBio-PREGABALIN

Capsules de Prégabaline

Capsules, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg, voie orale

Norme du fabricant

Agent analgésique

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montreal, Quebec
H1P3H8, Canada

Date d'approbation initiale :
6 septembre 2023

Numéro de contrôle de la soumission : 276961

TABLE DES MATIÈRES

Les rubriques et les sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes	21
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants	22
7.1.4 Personnes âgées	23

8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	23
8.2	Effets indésirables des essais cliniques	23
8.3	Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques (< 2%).....	34
8.4	Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives.....	40
8.5	Effets indésirables post-commercialisation.....	40
9	INTÉRACTIONS MÉDICAMENTEUSES	44
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	44
9.4	Interactions médicament-médicament.....	44
9.5	Interactions médicament-aliment.....	46
9.6	Interactions médicament-herbe.....	46
9.7	Interactions médicament-test de laboratoire	46
10	PHARMACOLOGIQUE CLINIQUE.....	46
10.1	Mécanisme d'action.....	46
10.2	Pharmacodynamique.....	47
10.3	Pharmacocinétique.....	47
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	50
12	INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....	50
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		51
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	51
14	ESSAIS CLINIQUES.....	51
14.1	Essais cliniques par indication	51
	Neuropathie diabétique périphérique	51
	Névralgie post-zostérienne.....	55
	Lésion médullaire.....	58
	Fibromyalgie	58
14.3	Études comparatives de biodisponibilité.....	63
15	MICROBIOLOGIE.....	64
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	64
17	MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI.....	68
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		69

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

Bio-PREGABALIN (prégabaline) est indiqué pour la prise en charge de la douleur neuropathique associée :

- À la neuropathie diabétique périphérique ;
- À la névralgie post-zostérienne ;

Bio-PREGABALIN est indiqué pour la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie.

L'efficacité de la prégabaline dans la prise en charge de la douleur associée à la fibromyalgie pour une période allant jusqu'à six mois a été démontrée dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo chez des patients qui avaient déjà répondu à la prégabaline lors d'un essai à phase ouverte de six semaines.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies et par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez ces patients est déconseillée ([7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : La clairance de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance de la prégabaline administrée par voie orale est conforme à la diminution 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 compromise en raison de l'âge (voir [7.1.4 Gériatrie](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Bio-PREGABALIN est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants de la formulation, notamment tout ingrédient non médicamenteux, ou composants du récipient. Pour une liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

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

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Conformément à la pratique clinique en vigueur, si le traitement par Bio-PREGABALIN doit être arrêté, il est recommandé de le faire progressivement, sur une durée d'une semaine au minimum (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt soudain ou rapide](#)).

Patients présentant une fonction rénale altérée

La prégabaline est principalement éliminée de la circulation systémique par la voie rénale sous forme inchangée. Chez certains patients âgés ou présentant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale significative, les doses quotidiennes doivent être réduites en conséquence (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, ajustement de la posologie selon la fonction rénale](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique pour les adultes

Douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

La dose de départ recommandée de Bio-PREGABALIN est de 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, BID, ou 50 mg, TID), avec ou sans aliments, chez les patients dont la clairance de créatinine est d'au moins 60 ml/min. L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dès la première semaine. Selon la réponse et la tolérance de chaque patient, la dose peut être augmentée à 150 mg BID (300 mg/jour) après une semaine.

Chez les patients qui présentent des douleurs intenses et persistantes et peuvent bien tolérer la dose de prégabaline de 300 mg/jour, la dose maximale quotidienne de 600 mg (300 mg deux fois par jour, BID) peut être utilisée. Cependant, dans les essais cliniques, la prégabaline à raison de 600 mg/jour n'a pas apporté d'efficacité supplémentaire significative et les patients traités avec cette dose ont présenté des taux considérablement plus élevés d'effets indésirables et ont abandonné l'essai plus fréquemment (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 2](#) et [Tableau 6](#)). Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiées et sont déconseillées.

Douleur neuropathique associée à la névralgie post-zostérienne

La dose de départ recommandée de Bio-PREGABALIN est de 150 mg/jour, fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg, BID, ou 50 mg, TID), avec ou sans aliments, chez les patients dont la clairance de créatinine est d'au moins 60 ml/min. L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dès la première semaine. Selon la réponse et la tolérance de chaque patient, la dose peut être augmentée à 150 mg BID (300 mg/jour) après une semaine.

Chez les patients qui présentent des douleurs intenses et persistantes et peuvent bien tolérer la dose de prégabaline de 300 mg/jour, la dose maximale quotidienne de 600 mg (300 mg deux fois par jour, BID) peut être utilisée.

Cependant, dans les essais cliniques, la prégabaline à raison de 600 mg/jour n'a pas apporté d'efficacité supplémentaire significative et les patients traités avec cette dose ont présenté des taux considérablement plus élevés d'effets indésirables et ont abandonné l'essai plus fréquemment (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 4](#) et [Tableau 7](#)).

Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiées et sont déconseillées.

Douleur associée à la fibromyalgie

La posologie recommandée est de 300 à 450 mg/kg/jour, fractionnés en deux prises. La dose de départ recommandée de Bio-PREGABALIN est de 150 mg/jour, fractionnée en 2 prises (75 mg BID), avec ou sans aliments, chez les patients dont la clairance de créatinine est d'au moins 60 ml/min. Selon la réponse et la tolérance de chaque patient, la dose peut être augmentée à 150 mg BID (300 mg/jour) après une semaine. Les patients qui n'obtiennent pas un bénéfice suffisant avec 300 mg/jour peuvent être augmentés à 225 mg BID (450 mg/jour). Chez certains patients, l'efficacité de la prégabaline a été démontrée dès la première semaine.

Chez les patients qui présentent des douleurs intenses et persistantes et peuvent bien tolérer la dose de prégabaline de 300 mg/jour, la dose maximale quotidienne de 600 mg (300 mg deux fois par jour, BID) peut être utilisée.

Cependant, dans les essais cliniques sur la fibromyalgie, la prégabaline à raison DE 600 mg/jour n'a pas apporté d'efficacité supplémentaire significative et les patients traités avec cette dose ont présenté des taux considérablement plus élevés d'effets indésirables et ont abandonné l'essai plus fréquemment (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 8](#) et [Tableau 11](#)). Compte tenu des effets indésirables liés à la dose, la décision relative au traitement des patients avec des doses supérieures à 450 mg/jour doit être basée sur le jugement clinique du médecin traitant. Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiées et sont déconseillées.

Ajustement de la posologie selon la fonction rénale

La prégabaline est principalement éliminée par excrétion rénale. Par conséquent, la dose doit être ajustée pour les patients présentant une fonction rénale réduite. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Par conséquent, l'ajustement posologique doit être basé sur la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}), comme l'indique le Tableau 1.

Pour utiliser ce tableau posologique, une estimation de la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) du patient est nécessaire en ml/min. La Cl_{Cr} en ml/min peut être estimée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl) au moyen de l'équation de Cockcroft et Gault :

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

La prégabaline est efficacement éliminée du plasma par hémodialyse. Au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de prégabaline sont réduites d'environ 50%. Pour les patients sous hémodialyse, la dose quotidienne de prégabaline doit être ajustée en fonction de la fonction rénale. En plus de l'ajustement de la dose quotidienne, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures (voir tableau 1).

Tableau 1. Ajustement de la posologie de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (Cl _{cr}) (ml/min)	Dose quotidienne totale de prégabaline (mg/jour) ^a Augmentation de la dose recommandée*			Dose quotidienne maximale	Schéma posologique
	Dose de départ	→ jusqu'à			
≥ 60	150	300	450	600	BID ou TID
30 - 60	75	150	225	300	BID ou TID
15 - 30	25 - 50	75	100 - 150	150	QD ou BID
< 15	25	25 - 50	50 - 75	75	QD
Dose supplémentaire après l'hémodialyse (mg)^b					
Patients sous le schéma de 25 mg QD : prendre une dose supplémentaire de 25 mg ou 50 mg Patients sous le schéma de 25 à 50 mg QD : prendre une dose supplémentaire de 50 mg ou 75 mg Patients sous le schéma de 50 à 75 mg QD : prendre une dose supplémentaire de 75 mg ou 100 mg Patients sous le schéma de 75 mg QD : prendre					

TID = Trois doses fractionnées ; BID = Deux doses fractionnées ; QD = Dose unique quotidienne.

* En fonction de la réponse et de la tolérance de chaque patient.

- a La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être fractionnée comme indiqué par le schéma posologique afin de fournir les mg/dose.
- b Une dose supplémentaire est une dose supplémentaire unique.

Gériatrie (> 65 ans) : La clairance de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance de la prégabaline administrée par voie orale est conforme à la diminution liée à l'âge de la clairance de la créatinine. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale compromise en rapport avec l'âge.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies et par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez ces patients est déconseillée.

4.4 Administration

Bio-PREGABALIN est administré par voie orale avec ou sans aliments (voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

5 SURDOSAGE

Signes, symptômes et résultats de laboratoire propres au surdosage aigu chez les humains

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.

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas de surdoses fatales où la prégabaline a été prise en combinaison avec d'autres médicaments ont été rapportés ; dans certains cas, la dose de prégabaline n'était que de 800 mg en un jour. La prégabaline n'a été jugée responsable de la mort dans aucun de ces cas, ni lorsqu'elle était prise en monothérapie. La plus faible dose fatale de prégabaline en monothérapie n'a pas encore été identifiée.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lorsque la prégabaline a été prise en surdose (dose variant de 800 mg/jour à 11 500 mg en une seule prise) ont été les suivants : trouble affectif, somnolence, état confusionnel, dépression, agitation et fièvre. Des convulsions ont également été rapportées.

Traitement ou prise en charge des surdosages

Il n'existe aucun antidote spécifique pour les surdosages de prégabaline. Le cas échéant, on peut tenter d'éliminer le médicament non absorbé par vomissement provoqué ou lavage gastrique, en prenant les mesures de précautions habituelles pour assurer le dégagement des voies respiratoires. Des soins généraux de soutien sont indiqués, de même qu'une surveillance des signes vitaux et une observation de l'état clinique 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

Les procédures d'hémodialyse standard entraînent une clairance importante de la prégabaline (environ 50% en 4 heures) et doivent être prises en considération en cas de surdosage. Bien que l'hémodialyse n'ait pas été effectuée dans les quelques cas connus de surdosage, elle peut être indiquée en fonction de l'état clinique du patient ou chez les patients présentant une insuffisance rénale significative.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes posologiques, Concentrations, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
------------------------------	--	-----------------------------------

Voie orale	Capsules, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, 300 mg	<p>Amidon prégélatinisé et talc.</p> <p>L'enveloppe des capsules contient de la gélatine et du dioxyde de titane. De plus, l'enveloppe des capsules orange contiennent de l'oxyde de fer rouge.</p> <p>Les inscriptions sur les capsules sont faites à l'encre noire, qui contient une solution d'ammoniaque, de l'oxyde de fer noir, de l'alcool butylique, de l'alcool déshydraté, de l'alcool isopropylique, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol, de la gomme-laque et de l'eau.</p>
------------	---	--

Formes posologiques

Bio-PREGABALIN se présente sous la forme d'une capsule de gélatine dure pour administration orale quotidienne.

Capsules de 25 mg : Capsules de gélatine dure blanc opaque/blanc opaque de taille « 4 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « PG » sur le capuchon et « 25 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 50 mg : Capsules de gélatine dure blanc opaque/blanc opaque de taille « 2 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « PG » sur le capuchon et « 50 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 75 mg : Capsules de gélatine dure orange opaque/blanc opaque de taille « 4 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « PG » sur le capuchon et « 75 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 100 mg : Capsules de gélatine dure orange opaque/orange opaque de taille « 3 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « A » sur le capuchon et « 143 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 150 mg : Capsules de gélatine dure blanc opaque/blanc opaque de taille « 2 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « PG » sur le capuchon et « 150 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 200 mg : Capsules de gélatine dure orange opaque/orange opaque de taille « 1 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « A » sur le capuchon et « 145 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 225 mg : Capsules de gélatine dure blanc opaque/orange clair de taille « 1 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « A » sur le capuchon et « 146 » sur le corps en encre noire.

Capsules de 300 mg : Capsules de gélatine dure blanc opaque/orange de taille « 0 » renfermant une poudre blanche à blanc cassé et portant l'impression radiale « A » sur le capuchon et « 147 » sur le corps en encre noire.

Emballage

Les capsules de 25 mg, 50 mg, 75 mg et 150 mg sont disponibles dans des bouteilles en PEHD de 100 et 500 unités.

Les capsules de 100 mg, 200 mg et 225 mg sont disponibles dans des bouteilles en PEHD de 1000 unités.

Les capsules de 300 mg sont disponibles dans des bouteilles en PEHD de 500 unités.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez voir la rubrique [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ENCADRÉES](#).

Généralités

- **Œdème périphérique**

La prégabaline peut provoquer un œdème périphérique. Dans les études contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie, le traitement par prégabaline a provoqué un œdème périphérique chez 9% des patients par rapport à 3% des patients dans le groupe placebo. Dans ces études, 0,7% des patients sous prégabaline et 0,3% des patients sous placebo ont abandonné le traitement en raison d'un œdème périphérique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème périphérique](#)).

Dans les essais cliniques contrôlés d'une durée maximale de 13 semaines portant sur des patients sans maladie cardiaque ou vasculaire périphérique cliniquement significative, il n'y avait aucune association apparente entre l'œdème périphérique et les complications cardiovasculaires telles que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque congestive. Dans ces mêmes essais, l'œdème périphérique n'a pas été associé à des changements dans les tests de laboratoire suggérant une détérioration de la fonction rénale ou hépatique.

Des fréquences plus élevées de gain de poids et d'œdème périphérique ont été observées chez les patients prenant à la fois de la prégabaline et un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones, comparativement aux patients prenant l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie. La majorité des patients faisant usage d'un agent 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. Dans cette population, des cas d'œdème périphérique ont été rapportés chez 3% (2/60) des patients recevant un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones en monothérapie, 8% (69/859) des patients traités par prégabaline seulement, et 19% (23/120) des patients recevant à la fois la prégabaline et un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones. De même, un gain de poids 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 les deux médicaments.

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, il faut faire preuve de prudence lors de la co-administration de prégabaline et ces agents.

- **Arrêt soudain ou rapide**

À la suite d'un arrêt soudain ou rapide de la prise de prégabaline, des patients ont rapporté des symptômes incluant : insomnie, nausées, mal de tête, anxiété, hyperhidrose et diarrhée. La prégabaline doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins une semaine plutôt que d'être arrêté soudainement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables suivant un arrêt soudain ou rapide](#)).

Des convulsions, y compris des états de mal épileptiques et des états de grand mal, se sont produits chez des patients non épileptiques pendant le traitement par prégabaline ou après son arrêt soudain (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

- **Encéphalopathie**

Des cas post-commercialisation graves d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez des patients présentant des conditions sous-jacentes pouvant précipiter l'encéphalopathie. Certains cas ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec la prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de la prégabaline à des personnes âgées dont la fonction rénale est compromise en raison de l'âge ou à des patients présentant une maladie rénale ou des risques d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

- **Renseignements sur les conseils à donner aux patients**

Les patients recevant Bio-PREGABALIN doivent recevoir les instructions suivantes par le médecin :

1. **Oedème de Quincke** : Les patients doivent savoir que la prise de Bio-PREGABALIN peut causer un œdème de Quincke, 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. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter leur traitement par Bio-PREGABALIN et obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils éprouvent ces symptômes.
2. **Hypersensibilité** : Les patients doivent savoir que la prise de Bio-PREGABALIN a été associée à des réactions d'hypersensibilité telles que : respiration sifflante, dyspnée, éruption cutanée, urticaire et cloques. Les patients doivent être informés qu'ils doivent arrêter leur traitement par Bio-PREGABALIN et 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 Bio-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. **Œdème et gain de poids** : Les patients doivent être informés que Bio-PREGABALIN peut provoquer des œdèmes et un gain de poids. Il faut aussi les informer que l'emploi concomitant de Bio-PREGABALIN et d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones peut se traduire par l'intensification de l'œdème et du gain de poids. Chez les patients présentant une maladie cardiaque préexistante, l'association de ces produits peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque.
6. **Arrêt soudain ou rapide** : Les patients doivent être avisés de prendre Bio-PREGABALIN tel que prescrit. L'arrêt soudain ou rapide peut provoquer une insomnie, des nausées, des maux de tête, de l'anxiété, une hyperhidrose ou de la diarrhée.
7. **Troubles visuels** : Les patients doivent être informés que Bio-PREGABALIN peut provoquer des troubles visuels. Les patients doivent être informés qu'en cas de changement dans la vision, ils doivent informer leur médecin (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques](#)).
8. **Douleurs musculaires, sensibilité ou faiblesse** : Il faut demander aux patients de rapporter rapidement les douleurs musculaires, les sensibilités ou les faiblesses inexplicables, en particulier si elles sont accompagnées d'un malaise ou d'une fièvre.
9. **Utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et d'alcool** : Il faut avertir les patients qui doivent recevoir un traitement concomitant par un dépresseur du système nerveux central, tel qu'un opiacé ou une benzodiazépine, qu'ils peuvent développer de manière plus marquée des effets indésirables touchant le SNC, comme la somnolence.

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients traités par la prégabaline seule ou en combinaison avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris chez des patients souffrant de toxicomanie.

Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement par Bio-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 demander 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 registre de femmes enceintes de North American Antiepileptic Drug (NAAED) si elles deviennent enceintes. Ce registre sert à recueillir des informations 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. Elles peuvent consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/> pour obtenir des informations sur le registre

(voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- 11. Études animales sur la reproduction des mâles :** Il faut avertir les hommes qui prennent Bio-PREGABALIN et prévoient devenir pères du risque de tératogénicité d'origine paternelle. Durant les études précliniques menées sur le rat, la prégabaline a été associée à un risque accru de tératogénicité d'origine paternelle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes](#)). L'importance clinique de cette observation n'est pas certaine.
- 12. Peau :** Il faut aviser les patients diabétiques de porter une attention particulière à l'état de leur peau durant le traitement par Bio-PREGABALIN. Certains animaux traités par prégabaline ont développé des ulcères cutanés, bien qu'aucune augmentation de l'incidence des lésions cutanées associée à la prégabaline n'a été observée au cours des essais cliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NONCLINIQUE, Toxicologie préclinique](#)).

Il faut avertir les patients de l'existence d'une notice de renseignements destinés aux patients et leur dire de lire cette notice avant de commencer à prendre Bio-PREGABALIN.

Carcinogénèse et mutagenèse

- **Potentiel tumorigène**

Dans les études précliniques standard de cancérogénicité *in vivo* de la prégabaline, une incidence élevée d'hémangiosarcome a été identifiée dans deux souches différentes de souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'importance clinique de cette observation n'est pas certaine.

L'expérience clinique acquise au cours du développement de la prégabaline avant sa commercialisation ne permet pas d'évaluer directement son potentiel d'induction de tumeurs chez les humains.

Au cours des études cliniques menées dans diverses populations de patients et équivalent à 6 396 années-patients d'exposition chez 8 666 patients ayant entre 12 et 100 ans, on a signalé l'apparition ou l'aggravation de tumeurs chez 57 patients. 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.

Cardiovasculaire

- **Insuffisance cardiaque congestive**

Durant les études cliniques contrôlées, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque congestive ont été peu fréquents (entre 0,1 et 1% ; voir [8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques \(< 2%\)](#)).

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'insuffisance cardiaque congestive chez

certain patients recevant la prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)). Même si cet effet indésirable a été principalement observé durant un traitement par la prégabaline pour une douleur neuropathique chez des patients âgés dont la santé cardiovasculaire était 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 utilisée avec prudence chez ces patients. L'arrêt de la prise de prégabaline peut résoudre l'effet indésirable.

- **Changements à l'ECG, Allongement de l'intervalle PR**

Le traitement par prégabaline a été associé à un léger allongement de l'intervalle PR. Au cours de l'analyse des ECG réalisés durant les essais cliniques, l'augmentation moyenne de l'intervalle PR était de 3 à 6 ms aux doses de prégabaline ≥ 300 mg/jour. Cette différence moyenne n'a pas été associée à un risque accru d'augmentation de l'intervalle PR $\geq 25\%$ par rapport au départ, à un pourcentage accru de sujets ayant un intervalle PR > 200 ms pendant le traitement ou à un risque accru de développement d'un bloc AV du deuxième ou du troisième degré.

Dépendance, potentiel d'abus ou mauvais usage

Des cas de mauvais usage, d'abus et de dépendance ont été rapportés. Il faut faire preuve de prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et le patient doit être surveillé pour déceler les symptômes d'un mauvais usage, d'un abus ou d'une dépendance à la prégabaline (développement d'une tolérance, augmentation de la dose et conduites toxicophiles ont été rapportés).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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 ou motrices (voir [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS](#)).

Endocrinien et métabolisme

- **Gain de poids**

La prégabaline peut provoquer un gain de poids. Au cours essais cliniques contrôlés par prégabaline portant sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie et d'une durée allant jusqu'à 14 semaines, un gain de poids de 7% ou plus par rapport au poids de départ a été observé chez 8% des patients traités par prégabaline et 3% des patients traités par placebo. Peu de patients traités par prégabaline (0,6%) ont abandonné les essais contrôlés en raison d'un gain de poids (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Gain de poids](#)).

Le gain de poids associé à la prégabaline était lié à la dose et à la durée d'exposition. Le gain de poids associé à la prégabaline ne semblait pas être associé à l'IMC de départ, le sexe ou l'âge. Le gain de poids n'était pas limité aux patients ayant un œdème et n'était pas nécessairement due à des événements liés à l'œdème (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique](#)).

Bien que le gain de poids n'ait pas été associé à des changements cliniquement importants de la pression artérielle dans les études contrôlées à court terme, les effets cardiovasculaires à long terme du gain de poids associé à la prégabaline sont inconnus.

Chez les patients diabétiques, les patients traités par prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (fourchette : -16 à 16 kg), par rapport à une moyenne de 0,3 kg (fourchette : -10 à 9 kg) chez les patients sous placebo. Dans une cohorte de 333 patients diabétiques ayant reçu la prégabaline pendant au moins 2 ans, le gain de poids moyen était de 5,2 kg.

Dans les essais cliniques contrôlés sur la fibromyalgie, 10,7% des patients traités par prégabaline ont connu un gain de poids de 7% ou plus par rapport à 4,9 % des patients sous placebo. Les patients traités par prégabaline ont pris en moyenne 1,7 kg, par rapport à une moyenne de 0,7 kg pour les patients sous placebo.

Bien que les effets du gain de poids associé à la prégabaline sur le contrôle de la glycémie n'aient pas été systématiquement évalués, lors d'essais cliniques ouverts contrôlés et à plus long terme sur des patients diabétiques, le traitement par prégabaline n'a pas semblé être associé à une perte du contrôle de la glycémie (telle que mesurée par le taux d'HbA1C).

Gastro-intestinal

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'événements liés à une réduction de la fonction du tractus gastro-intestinal inférieur (p.ex., obstruction intestinale, iléus paralytique et constipation) chez des patients, dont certains n'avaient pas rapporté d'antécédents/épisode(s) antérieur(s), au cours du traitement initial/aigu et chronique par prégabaline, principalement en combinaison avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer une constipation. Certains de ces événements ont été considérés comme graves et ont nécessité une hospitalisation. Dans un certain nombre de cas, les patients prenaient des analgésiques opioïdes, y compris le tramadol.

Il faut faire preuve de prudence lorsque la prégabaline et les analgésiques opioïdes sont utilisés en combinaison, et des mesures visant à prévenir la constipation peuvent être envisagées, en particulier chez les femmes et les personnes âgées, car elles peuvent présenter un risque accru d'événements liés au tractus gastro-intestinal inférieur (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Hématologique

- **Modifications des paramètres biologiques, baisse de la numération plaquettaire**

Le traitement par prégabaline a été associé à une baisse de la numération plaquettaire. Les sujets traités par prégabaline ont présenté une diminution maximale moyenne de la numération plaquettaire de $20 \times 10^3/\text{mcl}$, comparativement à $11 \times 10^3/\text{mcl}$ chez les patients sous placebo.

Dans la base de données globale des essais contrôlés, 2% des patients sous placebo et 3% des patients sous prégabaline ont connu une baisse potentiellement significative sur le plan clinique de la numération plaquettaire, définie comme étant inférieure de 20% à la valeur de départ et $< 150 \times 10^3/\text{mcl}$.

Dans les essais contrôlés randomisés, la prégabaline n'a pas été associée à une augmentation

des effets indésirables liés aux saignements.

Immunitaire

- **Œdème de Quincke**

Des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés post-commercialisation chez des patients, dont certains n'avaient pas signalé d'antécédents ou d'épisode(s) antérieur(s), au cours du traitement initial/aigu et chronique par prégabaline. Les symptômes spécifiques comprenaient : enflure du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge et du larynx/des voies respiratoires supérieures. Des cas d'œdème de Quincke potentiellement mortel avec problème respiratoire ont été rapportés et ont nécessité un traitement d'urgence. Certains de ces patients n'avaient pas signalé d'antécédents ou d'épisode(s) d'œdème de Quincke antérieur(s). Le traitement par Bio-PREGABALIN doit être immédiatement interrompu chez les patients présentant ces symptômes. L'œdème de Quincke a été rapporté comme un effet rare au cours de l'évaluation avant la commercialisation de la prégabaline dans les essais cliniques (voir [8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques \(< 2%\)](#) et [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de Bio-PREGABALIN à des patients ayant des antécédents/épisode(s) antérieur(s) d'œdème de Quincke et d'événements apparentés. De plus, les patients qui prennent d'autres médicaments associés à l'œdème de Quincke (p.ex., inhibiteurs de l'ECA) peuvent présenter un risque accru de développer cette affection.

- **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité (p.ex., rougeur de la peau, cloques, urticaire, éruption cutanée, dyspnée et respiration sifflante) ont été rapportées post-commercialisation. La prise de prégabaline doit être immédiatement interrompue si de tels symptômes se produisent (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Surveillance et examens de laboratoire

Aucune surveillance médicamenteuse de routine et aucun test de laboratoire clinique n'est nécessaire chez les patients traités par Bio-PREGABALIN (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Musculosquelettique

- **Élévations de la créatine kinase**

Le traitement par prégabaline a été associé à des élévations de la créatine kinase. Les variations moyennes de la créatine kinase, de la valeur du départ à la valeur maximale, étaient de 60 U/L pour les patients traités par prégabaline et de 28 U/L pour les patients traités par placebo. Dans tous les essais contrôlés sur plusieurs populations de patients, 2% des patients sous prégabaline et 1% des patients sous placebo avaient une valeur de créatine kinase au moins trois fois la limite supérieure de la normale. Trois sujets traités par prégabaline ont présenté des événements qui ont été rapportés comme étant une rhabdomyolyse au cours des essais cliniques.

avant la commercialisation. La relation entre ces cas de myopathie et la prégabaline n'est pas complètement élucidée, car les cas présentaient des facteurs documentés qui pouvaient causer ou contribuer à ces événements. Les prescripteurs doivent demander aux patients de rapporter rapidement les douleurs musculaires, les sensibilités ou les faiblesses inexpliquées, en particulier si ces symptômes musculaires sont accompagnés d'un malaise ou d'une fièvre. Le traitement par prégabaline doit être interrompu si une myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée ou si une élévation considérable du taux de créatinine kinase se produit.

Neurologique

- **Dépression respiratoire**

La prégabaline a été associée à une dépression du système nerveux central (SNC), incluant la sédation, la somnolence, la perte de conscience ainsi que des cas graves de dépression respiratoire. Les patients présentant une fonction respiratoire compromise, une maladie respiratoire ou neurologique, une insuffisance rénale et les personnes âgées pourraient présenter un risque plus élevé de présenter ces effets indésirables graves. L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et de prégabaline est également un facteur contributif.

- **Utilisation concomitante avec des opioïdes**

Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de Bio-PREGABALIN en concomitance avec des opioïdes en raison du risque de dépression du SNC. L'utilisation concomitante d'opioïdes et de Bio-PREGABALIN potentialise le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Dans une étude observationnelle portant sur des utilisateurs d'opioïdes, les patients qui ont pris de la prégabaline en concomitance avec un opioïde présentaient un risque accru de décès lié aux opioïdes par rapport à l'utilisation d'opioïdes seuls (rapport de cotes ajusté [RCa], 1,68 [IC à 95%, 1,19 à 2,36]). Les patients qui nécessitent un traitement concomitant par des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression du SNC, et la dose de prégabaline ou d'opioïde doit être réduite en conséquence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements sur les conseils à donner aux patients](#)).

- **Étourdissements et somnolence**

Bio-PREGABALIN peut provoquer des étourdissements et de la somnolence. Dans les études contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie, la prégabaline a provoqué des étourdissements chez 32% des patients par rapport à 8% pour ceux recevant le placebo. La somnolence a été ressentie par 17% et 4% des patients traités par prégabaline et par placebo, respectivement. Ces événements commencent peu de temps après l'initiation du traitement et se produisent généralement plus fréquemment à des doses plus élevées. Dans ces études, les étourdissements et la somnolence ont mené à l'abandon de 5% (placebo : 0,5%) et 3% (placebo : 0,1%) des patients traités par prégabaline, respectivement. Chez le reste des patients qui ont connu ces événements, les étourdissements et la somnolence ont persisté jusqu'à la dernière dose de prégabaline chez 35% et 49% d'entre eux, respectivement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 3, Tableau 5, et Tableau 12](#), et

[8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Ophtalmologique

- **Effets ophtalmologiques**

Dans les études contrôlées, le traitement par prégabaline a été associé à des effets indésirables liés à la vision, tels qu'une vision trouble (amblyopie) [6% pour la prégabaline et 2% pour le placebo] et une diplopie (2% pour la prégabaline et 0,5% pour le placebo). Environ 1% des patients traités par prégabaline ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables liés à la vision (principalement une vision trouble). Parmi les patients qui n'ont pas abandonné, la vision trouble s'est résorbée avec la poursuite du traitement dans environ la moitié des cas (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Des tests ophtalmologiques planifiés de manière prospective, comprenant des tests d'acuité visuelle, des tests formels du champ visuel et des examens du fond d'œil dilaté, ont été effectués chez plus de 3 600 patients. Chez ces patients, l'acuité visuelle a été réduite chez 7% des patients traités par prégabaline, et chez 5% des patients traités par placebo. Des changements dans le champ visuel ont été détectés chez 13% des patients traités par prégabaline et 12% des patients traités par placebo. Des changements dans le fond de l'œil ont été observés chez 2% des patients traités par prégabaline et 2% des patients traités par placebo. À l'heure actuelle, la pertinence clinique des résultats ophtalmologiques est inconnue.

Les patients doivent être informés qu'en cas de changement dans la vision, ils doivent informer leur médecin. Si les troubles visuels persistent, une évaluation plus approfondie, y compris l'arrêt de la prise de prégabaline, doit être envisagée. Des évaluations plus fréquentes doivent être envisagées pour les patients qui sont déjà régulièrement surveillés pour des affections oculaires.

Psychiatrique

- **Comportements et idées suicidaires**

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'événements liés au suicide, y compris des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par prégabaline pour diverses indications telles que la douleur neuropathique, la fibromyalgie, etc. Dans certains de ces rapports, des troubles psychiatriques sous-jacents ont peut-être contribué à l'événement. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients doivent être encouragés à signaler à tout moment à leur professionnel de la santé toute pensée ou sentiment qui les bouleversent (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)).

Reins

- **Insuffisance rénale**

Dans les essais cliniques portant sur diverses indications et dans la base de données

post-commercialisation, des cas de patients, avec ou sans antécédents, qui ont souffert d'insuffisance rénale alors qu'ils recevaient de la prégabaline seule ou en combinaison avec d'autres médicaments ont été rapportés. Dans certains cas, l'arrêt de la prise de prégabaline peut corriger cet événement. Il faut faire preuve de prudence lorsque la prégabaline est prescrite à des personnes âgées ou à des personnes présentant une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir [7.1 Populations particulières](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt soudain ou rapide](#); [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#); et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel de reproduction des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Données précliniques sur

l'altération de la fertilité

masculine

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, un certain nombre d'effets indésirables sur la reproduction et le développement ont été observés. Ceux-ci comprenaient : diminution de la numération et de la motilité des spermatozoïdes, augmentation des anomalies des spermatozoïdes, baisse de la fertilité, augmentation des cas d'expulsion d'embryons avant l'implantation, diminution du nombre de petits par portée, baisse du poids des fœtus et augmentation de la fréquence des anomalies fœtales. Les effets sur les spermatozoïdes et la fertilité étaient réversibles dans les études de cette durée (3 à 4 mois). La dose sans effet pour la toxicité sur la reproduction des mâles (100 mg/kg) dans ces études était associée à une exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) environ 3 fois supérieure à celle observée à la dose maximale recommandée (DMR) de 600 mg/jour chez les humains.

De plus, des effets indésirables sur l'histopathologie des organes reproducteurs (testicules, épидидymes) ont été observés chez des rats mâles exposés à la prégabaline (500 à 1 250 mg/kg) dans des études toxicologiques générales d'une durée de 4 semaines ou plus. La dose sans effet pour l'histopathologie des organes reproducteurs des mâles chez les rats (250 mg/kg) était associée à une exposition plasmatique environ 8 fois supérieure à celle observée à la DMR chez les humains.

Dans une étude de fertilité dans laquelle des rats femelles ont reçu de la prégabaline (500, 1 250 ou 2 500 mg/kg) par voie orale avant et durant l'accouplement et le début de la gestation, une perturbation de la cyclicité œstrale et une augmentation du nombre de jours avant l'accouplement ont été observées à toutes les doses, et la létalité embryonnaire s'est produite à la dose la plus forte. La faible dose utilisée dans cette étude a produit une exposition plasmatique environ 9 fois supérieure à celle des humains recevant la DMR. Une dose sans effet n'a pas été établie pour la toxicité sur la reproduction des femelles chez les rats. La signification clinique des observations sur la fertilité féminine chez les animaux est inconnue.

Données humaines

Dans un essai clinique contrôlé par placebo et à double insu pour évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 sujets masculins en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à une dose de 600 mg/jour pendant 3 mois (un cycle de spermatozoïdes complet). La prégabaline n'a pas eu d'effets néfastes significatifs sur la fonction reproductive de sujets masculins en bonne santé, tels que mesurés par l'analyse du sperme, par rapport au placebo (n = 16). Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon et de l'exposition à court terme à la prégabaline (un seul cycle de sperme complet), aucune conclusion ne peut être tirée quant aux effets possibles de la prégabaline sur la reproduction au cours d'une exposition à long terme. Les effets sur d'autres paramètres de reproduction chez l'homme n'ont pas été étudiés de manière adéquate.

- **Risque tératogène**

La prégabaline n'était pas tératogène chez les souris, les rats et les lapins. La prégabaline a induit une toxicité fœtale chez les rats et les lapins à ≥ 39 fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour [ASC (0 à 24) de 123 mcg•h/ml]. Dans l'étude de toxicité prénatale et postnatale, la prégabaline a induit une toxicité sur le développement de la progéniture des rats à ≥ 5 fois l'exposition maximale recommandée chez les humains. Aucun effet sur le développement ne s'est produit à 2 fois l'exposition maximale recommandée chez les humains (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Peau

- **Réactions cutanées graves**

De très rares cas de réactions cutanées graves, y compris de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET), de dermatite exfoliative, de réactions cutanées bulleuses et d'érythème polymorphe, ont été rapportés post-commercialisation chez des patients traités par prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#)). Il est généralement admis que le taux de déclaration post-commercialisation est sous-estimé en raison de la sous-déclaration. La plupart des rapports concernaient des patients prenant des médicaments concomitants également associés au développement potentiel de ces réactions cutanées graves. Par conséquent, dans la plupart des cas, le lien de causalité avec la prégabaline n'a pas pu être clairement établi. Les patients doivent être avisés que s'ils présentent une éruption cutanée, ils doivent interrompre leur traitement par Bio-PREGABALIN et contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils.

7.1 Populations particulières

- **Reins**

Des cas de patients, avec ou sans antécédents, qui ont souffert d'insuffisance rénale alors qu'ils recevaient de la prégabaline seule ou en combinaison avec d'autres médicaments, ont été rapportés. Dans certains cas, l'arrêt de la prise de prégabaline peut corriger cet

événement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [8.5 Effets indésirables post-commercialisation](#); et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Comme la prégabaline est principalement éliminée par voie rénale, la dose de prégabaline doit être ajustée comme indiqué pour les patients âgés ou ceux souffrant d'insuffisance rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Ajustement de la dose chez les patients présentant une fonction rénale altérée**

Chez les patients présentant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale significative, les posologies quotidiennes doivent être réduites en conséquence (voir [Tableau 1 dans 4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1.1 Femmes enceintes

La prégabaline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que les avantages du médicament pour la mère ne surpassent clairement le risque potentiel pour le fœtus. Si une femme décide de devenir enceinte alors qu'elle prend de la prégabaline, l'utilisation de ce produit doit être soigneusement réévaluée. Si un traitement par prégabaline est considéré nécessaire pendant la grossesse, il convient d'utiliser la dose thérapeutique la plus faible possible.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Bio-PREGABALIN.

Malformations congénitales majeures

L'utilisation de Bio- PREGABALIN au cours du premier trimestre de la grossesse peut provoquer des malformations congénitales majeures chez l'enfant à naître.

Les données d'une étude observationnelle nordique portant sur plus de 2 700 grossesses exposées à Bio-PREGABALIN au cours du premier trimestre ont montré une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures (MCM) dans la population Enfants (vivante ou mort-née) exposée à Bio-PREGABALIN par rapport à la population non exposée (5,9% contre 4,1%).

Dans l'étude nordique, le risque de MCM dans la population pédiatrique exposée à Bio-PREGABALIN au cours du premier trimestre était légèrement supérieur à celui de la population non exposée (rapport de prévalence ajusté et intervalle de confiance à 95% : 1,14 (0,96 à 1,35)).

Les analyses sur des malformations spécifiques ont montré des risques plus élevés pour les malformations du système nerveux, de l'œil, des fentes orofaciales, les malformations urinaires et génitales, mais les nombres étaient faibles et les estimations imprécises.

Résultats neurodéveloppementaux à la naissance et après la naissance

Dans l'étude nordique, la prévalence de la mortinatalité et de « petite taille pour l'âge gestationnel » était significativement plus élevée dans la population exposée à Bio-PREGABALIN que dans la population non exposée (rapport de prévalence ajusté et intervalle de confiance à 95% : 1,72 (1,02 à 2,91) et 1,21 (1,01 à 1,44), respectivement.

Il n'y avait pas de résultats statistiquement significatifs pour le faible poids à la naissance, la

naissance prématurée, le faible score d'Apgar et la microcéphalie.

Registre des femmes enceintes

Il faut encourager les patientes à s'inscrire au registre de femmes enceintes de North American Antiepileptic Drug (NAAED) si elles deviennent enceintes. Ce registre sert à recueillir des informations 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. L'objectif principal est de déterminer la fréquence des malformations majeures, telles que les malformations cardiaques, le spina-bifida et les fentes labiales, chez les nourrissons exposés pendant la grossesse à des médicaments anticonvulsivants. Pour s'inscrire au registre, les patientes peuvent composer le numéro sans frais 1-888-233-2334. Elles peuvent consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Renseignements sur les conseils à donner aux patients](#)) pour obtenir des informations sur le registre.

Travail et accouchement

Les effets de la prégabaline sur le travail et l'accouchement des femmes enceintes sont inconnus. Dans l'étude prénatale-postnatale chez les rats, la prégabaline a prolongé la gestation et induit une dystocie à des expositions ≥ 47 fois l'exposition humaine moyenne [ASC₍₀₋₂₄₎ de 123 mcg•h/ml] à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

La prégabaline est excrétée dans le lait des femmes qui allaitent. Étant donné que l'innocuité de prégabaline chez les nourrissons n'est pas connue, l'allaitement n'est pas recommandé au cours du traitement par prégabaline. Une décision doit être prise pour savoir si l'allaitement doit être interrompu ou si le traitement par prégabaline doit être arrêté, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les patientes devraient être avisées d'informer leur médecin si elles allaitent.

La pharmacocinétique de la dose de 150 mg de prégabaline administrée toutes les 12 heures (dose quotidienne de 300 mg) a été évaluée chez 10 femmes qui allaitaient 12 semaines après l'accouchement. La prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations maximales moyennes et à l'état d'équilibre correspondant à environ 53 et 76% de celles dans le plasma maternel, respectivement. La dose quotidienne moyenne estimée de prégabaline chez le nourrisson à partir du lait maternel (en supposant une consommation moyenne de lait de 150 ml/kg/jour) était de 0,31 mg/kg/jour, ce qui, en mg/kg, correspondrait à environ 7% de la dose quotidienne totale de la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline chez les enfants (< 18 ans) n'ont pas été établies et par conséquent, l'utilisation de ce médicament chez ces patients est déconseillée.

7.1.4 Personnes âgées

Sur les 1831 patients qui ont reçu de la prégabaline dans les études sur la douleur neuropathique, 528 étaient âgés entre 65 et 74 ans et 452 étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence significative en termes d'efficacité n'a été observée entre ces patients et les patients plus jeunes. La clairance de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance de la prégabaline administrée par voie orale est conforme à la diminution liée à l'âge de la clairance de la créatinine. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale compromise en rapport avec l'âge. En général, l'incidence des effets indésirables n'augmentait pas avec l'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent donc pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables du médicament lors d'une utilisation réelle.

Dans tous les essais contrôlés et non contrôlés au cours du développement de la prégabaline avant sa commercialisation, plus de 8 666 patients ont reçu de la prégabaline, 83% d'entre eux ayant été exposés à des posologies de 300 mg/jour ou plus et 32% à des posologies de 600 mg/jour ou plus. Environ 4 010 patients ont été exposés à la prégabaline pendant au moins 6 mois, 2 415 pendant au moins 1 an et 939 pendant au moins 2 ans. Dans les essais contrôlés, 1831 patients souffrant de douleur neuropathique ont reçu de la prégabaline. Dans toutes les études contrôlées et non contrôlées de la fibromyalgie, 3 446 patients ont reçu des doses de prégabaline de 150 à 600 mg/jour. Au total, 969 patients avaient été exposés pendant au moins 6 mois et 440 patients avaient été exposés pendant au moins 1 an à la prégabaline. Les doses supérieures à 600 mg/jour n'ont pas été étudiées.

Effets indésirables les plus fréquents dans les études cliniques contrôlées avant la commercialisation sur la douleur neuropathique

Les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$ et deux fois le taux observé chez ceux traités par placebo) chez les patients traités par prégabaline dans les études avant la commercialisation étaient : étourdissements, somnolence, œdème périphérique et sécheresse buccale. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Abandon dû à des effets indésirables dans les études cliniques contrôlées avant la commercialisation

Dans toutes les études contrôlées avant la commercialisation, le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 14% chez les patients recevant la prégabaline et de 7% chez les patients recevant le placebo. Les raisons les plus courantes d'abandon dû des effets indésirables ($\geq 2\%$) dans les groupes de traitement par prégabaline étaient les étourdissements et la

somnolence. Les autres effets indésirables qui ont conduit à l'abandon du traitement plus fréquemment dans le groupe prégabaline que dans le groupe placebo étaient l'ataxie (1 %) et l'asthénie, la confusion, les maux de tête et les nausées (< 1% chacun).

Dans les études contrôlées avant la commercialisation sur la douleur neuropathique, le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 11% chez les patients recevant la prégabaline et de 5% chez les patients recevant le placebo. Les raisons les plus courantes d'abandon dû des effets indésirables ($\geq 2\%$) dans les groupes de traitement par prégabaline étaient les étourdissements et la somnolence. Les autres effets indésirables qui ont conduit à l'abandon du traitement plus fréquemment dans le groupe prégabaline que dans le groupe placebo étaient la confusion (1%) et l'asthénie, la confusion, l'asthénie, l'œdème périphérique et l'ataxie (< 1 % chacun).

Incidence des effets indésirables dans les études cliniques contrôlées avant la commercialisation sur la douleur neuropathique

Dans les résumés des effets indésirables, les termes utilisés par l'investigateur pour les effets indésirables individuels ont été regroupés en un plus petit nombre de catégories standardisées à l'aide du dictionnaire COSTART IV. Le prescripteur doit savoir que les pourcentages indiqués dans les tableaux 2 à 9 ne peuvent être utilisés pour prédire la fréquence des effets indésirables dans le cadre de la pratique médicale habituelle, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs peuvent différer de ceux qui prévalent au cours des études cliniques. De même, les fréquences citées ne peuvent pas être directement comparées aux chiffres obtenus à partir d'autres études cliniques impliquant des traitements, des utilisations ou des investigateurs différents. L'examen de ces fréquences offre toutefois au prescripteur une certaine base pour estimer la contribution relative des facteurs médicamenteux et non médicamenteux à l'incidence des effets indésirables dans la population étudiée.

Effets indésirables des études cliniques contrôlées avant la commercialisation sur la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Le tableau 2 présente tous les effets indésirables, indépendamment du lien de causalité, qui se sont produits chez $\geq 2\%$ des patients souffrant de douleur neuropathique associée à une neuropathie diabétique périphérique et recevant de la prégabaline dans au moins un des groupes de prégabaline, et pour lesquels l'incidence était supérieure à celle du groupe placebo. Une majorité des patients traités par prégabaline dans ces études présentaient des effets indésirables d'une intensité maximale de légère à modérée. Dans ces études, 979 patients ont reçu la prégabaline et 459 patients ont reçu le placebo pendant une durée maximale de 13 semaines.

Tableau 2. Incidence (%) des effets indésirables se produisant au cours du traitement dans les études contrôlées par placebo sur la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique (effets se produisant chez au moins 2% des patients recevant la prégabaline et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo)

Système corporel Terme préféré	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Organisme dans son entier					
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
Blessure accidentelle	2,8	5,2	2,4	2,2	5,7
Mal de dos	0,4	0	2,4	1,2	1,9
Douleur thoracique	1,1	3,9	1,4	1,2	1,6
Œdème du visage	0,4	0	0,9	0,9	2,2
Système digestif					
Sécheresse buccale	1,1	2,6	1,9	4,7	6,5
Constipation	1,5	0	2,4	3,7	6
Diarrhée	4,8	5,2	2,8	1,9	3
Flatulence	1,3	2,6	0	2,2	2,7
Vomissements	1,5	1,3	0,9	2,2	1,1
Systèmes hémique et lymphatique					
Ecchymose	0,2	2,6	0,5	0,6	0,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Œdème périphérique	2,4	3,9	6,1	9,3	12,5
Gain de poids	0,4	0	4,2	3,7	6,2
Œdème	0	0	1,9	4	1,9
Hypoglycémie	1,1	1,3	3,3	1,6	1,1

Système corporel Terme préféré	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Système nerveux					
Étourdissements	4,6	7,8	9	23,1	29
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
Vertige	1,1	1,3	1,9	2,5	3,5
Confusion	0,7	0	1,4	2,2	3,3
Euphorie	0	0	0,5	3,4	1,6
Pensées anormales ^a	0	1,3	0	0,9	3
Démarche anormale	0	1,3	0	0,6	2,7
Réduction des réflexes	1,7	3,9	0,5	1,2	1,4
Amnésie	0,2	2,6	0,9	0	2,2
Hypoesthésie	0,7	2,6	0	0	0,8
Hyperalgésie	0,2	2,6	0	0	0,3
Système respiratoire					
Dyspnée	0,7	2,6	0	1,9	1,9
Peau et structures cutanées					
Prurit	1,3	2,6	0	0,9	0
Organes des sens					
Vision troubles ^b	1,5	2,6	1,4	2,8	5,7
Conjonctivite	0,2	2,6	1,4	0,6	0,3

a Les pensées anormales comprennent principalement des événements liés à des difficultés de concentration/attention, mais comprennent aussi des événements liés à des problèmes de cognition et de langage et à un ralentissement de la pensée.

b Terme de l'investigateur ; le terme du niveau est amblyopie.

Abandon dans les études cliniques contrôlées sur la neuropathie diabétique périphérique

Environ 9% des patients recevant la prégabaline et 4% des patients recevant le placebo ont abandonné les études contrôlées sur la neuropathie diabétique périphérique en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables menant le plus fréquemment à l'abandon sont présentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Effets indésirables menant le plus fréquemment ($\geq 2\%$ des patients) à l'abandon au cours des études contrôlées par placebo sur des patients souffrant de douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Nombre (%) de patients					
COSTART Terme préféré	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)

Néuralgie post-zostérienne

Le tableau 4 présente tous les effets indésirables, indépendamment de la causalité, se produisant chez $\geq 2\%$ des patients souffrant de douleur neuropathique associée à une néuralgie post-herpétique et recevant de la prégabaline dans au moins un des groupes de prégabaline, et pour lesquels l'incidence était supérieure à celle observée dans le groupe placebo. Une majorité des patients traités par prégabaline dans ces études présentaient des effets indésirables d'une intensité maximale de légère à modérée. Dans ces études, 852 patients ont reçu la prégabaline et 398 patients ont reçu le placebo pendant une durée maximale de 13 semaines.

Tableau 4. Incidence (%) des effets indésirables se produisant au cours du traitement dans les études contrôlées par placebo sur la douleur neuropathique associée à la néuralgie post-zostérienne (effets se produisant chez au moins 2% des patients recevant la prégabaline et plus fréquemment que chez les patients traités par placebo)

Système corporel Terme préféré	Placebo (n = 398) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Organisme dans son entier					
Infection	3,5	14,3	8,3	6,4	2,6
Mal de tête	5,3	4,8	8,9	4,5	8,4
Douleur	3,8	4,8	4,3	5,4	4,5
Asthénie	4	3,6	5	2,6	5,2
Blessure accidentelle	1,5	3,6	2,6	3,2	5,2
Syndrome grippal	1,3	1,2	1,7	2,2	1,3

Œdème du visage	0,8	0	1,7	1,3	3,2
Malaise	1	2,4	0,3	0,6	0
Système cardiovasculaire					
Vasodilatation	1,3	2,4	1	0,6	0
Système digestif					
Sécheresse buccale	2,8	7,1	7	6,1	14,9
Constipation	2,3	3,6	4,6	5,4	5,2
Diarrhée	4	2,4	4,3	3,5	4,5
Flatulence	1	2,4	1,3	1,6	3,2
Vomissements	0,8	1,2	0,7	2,9	2,6
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Œdème périphérique	3,5	0	7,9	15,7	16,2
Gain de poids	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Œdème	1,3	0	1	2,2	5,8
Hyperglycémie	0,8	2,4	0,3	0	0
Système nerveux					
Étourdissements	9,3	10,7	17,9	31,4	37
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Ataxie	0,5	1,2	2	5,4	9,1
Démarche anormale	0,5	0	2	3,8	7,8
Confusion	0,3	1,2	2,3	2,9	6,5
Pensées anormales ^a	1,5	0	1,7	1,3	5,8
Incoordination	0	2,4	1,7	1,3	2,6
Amnésie	0	0	1	1,3	3,9
Trouble du langage	0	0	0,3	1,3	3,2
Insomnie	1,8	0	0,7	2,2	0
Euphorie	0	2,4	0	1,3	1,3
Nervosité	0,5	0	1	0,3	2,6
Tremblements	1,5	1,2	0	1	2,6
Hallucinations	0	0	0,3	0,3	3,2
Hyperesthésie	0,3	2,4	0,3	0	1,3
Système respiratoire					
Bronchite	0,8	0	1,3	1	2,6
Pharyngite	0,8	0	2,6	0,6	0,6
Rhinite	1,8	1,2	0,7	0,6	3,2

Peau et structures cutanées					
Éruption cutanée	3	2,4	2	2,9	5,2
Organes des sens					
Vision trouble ^b	2,5	1,2	5	5,1	9,1
Diplopie	0	0	1,7	1,9	3,9
Vision anormale	0,3	0	1	1,6	5,2
Système urogénital					
Infection des voies urinaires	1,5	0	2,3	1,6	3,2

a Les pensées anormales comprennent principalement des événements liés à des difficultés de concentration/attention, mais comprennent aussi des événements liés à des problèmes de cognition et de langage et à un ralentissement de la pensée.

b Terme de l'investigateur ; le terme du niveau est amblyopie.

Abandon dans les études cliniques contrôlées sur la névralgie post-zostérienne

Environ 14% des patients recevant la prégabaline et 7% des patients recevant le placebo ont abandonné les études contrôlées sur la névralgie post-zostérienne en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables menant le plus fréquemment à l'abandon sont présentés dans le Tableau 5.

Tableau 5. Effets indésirables menant le plus fréquemment ($\geq 2\%$ des patients) à l'abandon au cours des études contrôlées par placebo sur des patients souffrant de douleur neuropathique associée à la névralgie post-zostérienne

COSTART Terme préféré	Nombre (%) de patients				
	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)
Œdème 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)
Démarche anormale	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)

Incidence des effets indésirables les plus fréquents se produisant au cours du traitement et liés à la dose

Les effets indésirables les plus fréquents se produisant au cours du traitement et liés à la dose sont présentés dans le Tableau 6 (neuropathie diabétique périphérique), le Tableau 7 (névralgie post-zostérienne), et le Tableau 8 (fibromyalgie).

Tableau 6. Incidence des effets indésirables les plus fréquents se produisant au cours du traitement et liés à la dose dans les études contrôlées par placebo sur la douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique

Effet indésirable Terme préféré	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Étourdissements	4,6	7,8	9	23,1	29
Somnolence	2,6	3,9	6,1	13,1	16,3
Œdème 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 de poids	0,4	0	4,2	3,7	6,2
Constipation	1,5	0	2,4	3,7	6
Vision trouble ^a	1,5	2,6	1,4	2,8	5,7

^a Terme de l'investigateur ; le terme du niveau est amblyopie.

Tableau 7. Incidence des effets indésirables les plus fréquents se produisant au cours du traitement et liés à la dose dans les études contrôlées par placebo sur la douleur neuropathique associée à la névralgie post-zostérienne

Effet indésirable Terme préféré	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
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Œdème périphérique	3,5	0	7,9	15,7	16,2
Sécheresse buccale	2,8	7,1	7	6,1	14,9
Vision trouble ^a	2,5	1,2	5	5,1	9,1
Ataxie	0,5	1,2	2	5,4	9,1

Gain de poids	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Démarche anormale	0,5	0	2	3,8	7,8

^a Terme de l'investigateur ; le terme du niveau est amblyopie.

Tableau 8. Incidence des effets indésirables les plus fréquents se produisant au cours du traitement et liés à la dose dans les études contrôlées par placebo sur la douleur associée à la fibromyalgie

Système organe-classe et terme préféré (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
Augmentation de poids	2,5	7,6	11,1	10	13,7
Œdème 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
Trouble de l'équilibre	0,1	1,5	3,2	4,9	6,9
Trouble de l'attention	1,3	3,8	4,4	6,4	6,9
Augmentation 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 les plus fréquents dans les études cliniques contrôlées sur la fibromyalgie

Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$ et deux fois le taux observé chez ceux sous placebo) chez les patients traités par prégabaline étaient : étourdissements (37,5%), somnolence (18,6%), gain de poids (10,6%), sécheresse buccale (7,9%), vision trouble (6,7%), œdème périphérique (6,1%), constipation (5,8%) et troubles de l'attention (5,3%). Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables des études cliniques contrôlées sur la fibromyalgie

Le tableau 9 présente tous les effets indésirables se produisant chez $\geq 2\%$ des patients recevant la prégabaline et pour lesquels l'incidence était supérieure à celle du groupe placebo. Une majorité des patients traités par prégabaline dans ces études présentaient des effets indésirables d'une intensité légère ou modérée. Il y avait une augmentation liée à la dose dans l'incidence des effets indésirables (voir [Tableau 8](#)). Les effets indésirables graves se sont produits à peu près au même taux avec les doses faibles et les doses élevées de prégabaline.

Tableau 9. Incidence (%) des effets indésirables se produisant au cours du traitement dans les études contrôlées sur la fibromyalgie (chez au moins 2% des patients traités par prégabaline et plus fréquemment chez les patients traités par placebo)

Système organe-classe et terme préféré (MedDRA version 10,1)	Placebo (n = 689) %	Prégabaline (mg/jour)			
		150 (n = 132) %	300 (n = 685) %	450 (n = 687) %	600 (n = 564) %
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
Vertige	0,9	1,5	3,1	3,2	3,5
Troubles oculaires					
Vision trouble ^a	1	8,3	5,8	6,4	10,1
Troubles gastro-intestinaux					
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
Flatulence	1	0,8	0,9	2	2,3
Troubles généraux et conditions au site d'administration					
Fatigue	5,4	4,5	7,2	8,4	8,2
Œdème périphérique	2,5	5,3	6,7	6,4	10,8
Sensation anormale	0,3	0,8	1,9	1,9	2
Sentiment d'ivresse	0	0,8	2,3	1,5	2,1
Infections et infestations					
Sinusite	3	3,8	3,6	5,2	4,1
Investigations					
Augmentation de poids	2,5	7,6	11,1	10,9	13,7
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Augmentation de l'appétit	1,3	3,8	3,4	4,5	5,5
Rétention d'eau	0,7	1,5	2,2	2	2
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	2,5	3,8	3,6	3,2	4,6
Spasme musculaire	1,9	2,3	3,4	3,3	3,2

Système organe- classe et terme préféré (MedDRA version 10,1)	Placebo (n = 689) %	Prégabaline (mg/jour)			
		150 (n = 132) %	300 (n = 685) %	450 (n = 687) %	600 (n = 564) %
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	10,4	22,7	32,6	42,5	46,5
Somnolence	4,6	12,9	18,5	19,9	20,7
Trouble de l'attention	1,3	3,8	4,4	6,4	6,9
Trouble de l'équilibre	0,1	1,5	3,2	4,9	6,9
Trouble de mémoire	0,6	0,8	2,6	3,5	3,5
Hypoesthésie	0,6	1,5	2	2,8	2,3
Tremblements	0,6	0	0,6	2,9	3
Léthargie	0,4	2,3	1,3	0,7	1,4
Troubles psychiatriques					
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	1,9	2,7

a Terme de l'investigateur ; le terme du niveau est amblyopie.

Abandon dû à des effets indésirables dans les études cliniques contrôlées sur la fibromyalgie

Environ 20% des patients recevant la prégabaline et 11% des patients recevant le placebo ont abandonné les études en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables menant le plus fréquemment à l'abandon étaient les étourdissements (6,1%) et la somnolence (3,3%), comme le démontre le Tableau 10. Les autres effets menant à l'abandon dans les essais cliniques sur la fibromyalgie comprenaient le gain de poids (1,1%), la vision trouble (0,8%) et l'œdème périphérique (0,6%). Il y a eu une augmentation dose-dépendante du taux d'abandon en raison d'effets indésirables.

Tableau 10. Effets indésirables menant le plus fréquemment ($\geq 2\%$ des patients) à l'abandon dans les études contrôlées par placebo sur des patients souffrant de douleur associée à la fibromyalgie

Système organe- classe et terme préféré (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 suivant un arrêt soudain ou rapide

À la suite d'un arrêt soudain ou rapide de la prise de prégabaline, des patients ont rapporté des symptômes incluant : insomnie, nausées, mal de tête, anxiété, hyperhidrose et diarrhée. La prégabaline doit être diminuée progressivement sur une période d'au moins une semaine plutôt que d'être arrêtée soudainement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN CHARGE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt soudain ou rapide](#)).

Autres effets observés au cours de l'évaluation pré-commercialisation de Bio- PREGABALIN

La liste suivante est une liste des effets indésirables qui se sont produits au cours du traitement et qui ont été rapportés lors de l'évaluation de la prégabaline avant sa commercialisation dans des essais cliniques (plus de 8 600 sujets adultes), à l'exception de ceux déjà indiqués dans les tableaux précédents ou ailleurs dans l'étiquetage. Dans les tableaux qui suivent, un dictionnaire terminologique basé sur COSTART a été utilisé pour classer les effets indésirables rapportés. Les fréquences présentées représentent donc la proportion des plus de 8 600 adultes exposés à des doses multiples de prégabaline qui ont présenté un effet du type cité à au moins une occasion pendant qu'ils recevaient de la prégabaline. Il est important de souligner que bien que les effets rapportés se soient produits pendant le traitement par Bio-PREGABALIN, ils n'ont pas nécessairement été causés par celui-ci.

8.3 Effets indésirables moins fréquents des essais cliniques (< 2%)

Les effets sont ensuite classés par système organique et indiqués par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables fréquents sont ceux qui se produisent à une ou plusieurs occasions chez au moins 1/100 patients ; les effets peu fréquents sont ceux qui se produisent chez 1 patient sur 100 patients à 1 patient sur 1000 ; les effets rares sont ceux qui se produisent chez moins de 1/1000 patients.

Systeme	Effets indésirables
Organisme dans son entier	
Fréquent	Syndrome grippal, mal de dos, réaction allergique, fièvre, œdème généralisé
Peu fréquent	Cervicalgie, néoplasme, cellulite, kyste, frissons, malaise, surdosage, candidose, hernie, infection virale, réaction de photosensibilité, douleur pelvienne, hypertrophie de l'abdomen, abcès, rigidité du cou, test de laboratoire anormal, augmentation du taux de médicament, carcinome, septicémie, tentative de suicide, réaction non évaluable

Système	Effets indésirables
Rare	Infection fongique, bénéfice inattendu, frissons et fièvre, odeur corporelle, diminution du taux de médicament, halitose, effet de gueule de bois, réaction au site d'injection, altération du niveau d'hormones, hypothermie, infection bactérienne, hémorragie au site d'injection, surdosage intentionnel, trouble de la muqueuse, surdosage accidentel, adénome, réaction anaphylactoïde, ascite, douleur thoracique sous-sternale, décès, sarcoïdose, mort subite, trouble du système immunitaire, augmentation de l'effet du médicament, douleur au site d'injection, syndrome du lupus érythémateux, erreur de médication, sarcome, choc, diminution de la tolérance
Cardiovasculaire	
Fréquent	Hypertension, vasodilatation
Peu fréquent	Palpitation, migraine, tachycardie, trouble vasculaire périphérique, électrocardiogramme anormal, trouble cardiovasculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, infarctus du myocarde, hypotension, hypotension orthostatique, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, trouble de l'artère coronaire, bradycardie, accident vasculaire cérébral, arythmie, ischémie cérébrale, trouble vasculaire, bradycardie sinusale, ischémie myocardique, bloc de branche, bloc AV du premier degré, artériosclérose, thrombophlébite profonde, phlébite, anomalie artérielle, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, trouble vasculaire rétinien, varice
Rare	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 second degré, cardiomyopathie, gangrène périphérique, allongement de l'intervalle QT, occlusion de l'artère rétinienne, extrasystoles supraventriculaires, hémorragie cérébrale, intoxication digitalique, arythmie ventriculaire, sténose aortique, bigémine, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque gauche, tachycardie ventriculaire, bloc AV complet, occlusion carotidienne, thrombose carotidienne, cor-pulmonaire, embolie des membres inférieurs, endocardite, bloc cardiaque, augmentation de la fragilité capillaire, anévrisme intracrânien, tachycardie nodale, raccourcissement de l'intervalle QT, thrombose de la veine rétinienne, ST élevé, T inversé, céphalée vasculaire, vascularite
Système digestif	
Fréquent	Nausée, diarrhée, anorexie, trouble gastro-intestinal

Système	Effets indésirables
Peu fréquent	Gastro-entérite, troubles dentaires, abcès parodontal, colite, gastrite, anomalies des tests de la fonction hépatique, augmentation de la salivation, soif, nausées et vomissements, troubles rectaux, gingivite, dysphagie, stomatite, ulcération buccale, cholélithiase, hémorragie rectale, hémorragie gastro-intestinale, glossite, caries dentaires, selles anormales, cholécystite, méléna, moniliose buccale, œsophagite, trouble de la langue, chéilite, œdème de la langue
Rare	Éructation, pancréatite, ulcère gastrique, stomatite ulcéreuse, sténose œsophagienne, incontinence fécale, hémorragie gingivale, obstruction intestinale, entérite, ulcère peptique, entérocolite, hyperplasie gingivale, hépatomégalie, dépôt de graisse dans le foie, ténésme, douleur biliaire, fécalome, jaunisse, parodontite, colite ulcéreuse, stomatite aphteuse, jaunisse cholestatique, carcinome gastro-intestinal, gastrite hémorragique, hépatite, sensibilité du foie, nausées, vomissements et diarrhée, hypertrophie des glandes salivaires, atonie de l'estomac, diarrhée sanglante, cardiospasme, ulcère duodéal, augmentation de la gamma glutamyl transpeptidase, hématémèse, hépatome, perforation intestinale, sténose intestinale, ulcère intestinal, leucoplasie buccale, pancréatite nécrosante, trouble du pancréas, colite pseudomembraneuse, sialadénite, hémorragie de l'ulcère gastrique, décoloration de la langue
Système endocrinien	
Peu fréquent	Diabète sucré, hypothyroïdie
Rare	Goitre, hyperprolactinémie, trouble thyroïdien, augmentation du taux d'hormone folliculostimulante, hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, trouble parathyroïdien, cancer de la thyroïde, néoplasie thyroïdienne, virilisme
Hémique et lymphatique	
Peu fréquent	Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, anémie hypochrome, leucocytose, éosinophilie
Rare	Lymphocytose, pétéchies, anémie ferriprive, cyanose, lymphœdème, polyglobulie, pseudo-lymphome, anémie mégalo-blastique, splénomégalie, purpura, thrombocytémie, purpura thrombopénique, leucémie chronique, trouble de la coagulation, anomalie des érythrocytes, état pseudoleucémique, lymphangite, anémie macrocytaire, neutropénie, pancytopenie, diminution du taux de prothrombine, rupture de la rate, augmentation de la vitesse de sédimentation
Métabolique et nutritionnel	

Système	Effets indésirables
Peu fréquent	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 créatinine, hyponatrémie, goutte, déshydratation, augmentation du taux d'azote uréique sanguin, cicatrisation anormale
Rare	Hypercalcémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, bilirubinémie, intolérance à l'alcool, réaction hypoglycémique, cétose, trouble du calcium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypoprotéïnémie, augmentation du taux d'azote non protéique, urémie, acidose, avitaminose, anomalie enzymatique, augmentation des titres des gammaglobulines, hypernatrémie, hypophosphatémie, acidose lactique, obésité
Système musculosquelettique	
Fréquent	Arthralgie, myalgie, arthrite, crampes dans les jambes, myasthénie
Peu fréquent	Trouble tendineux, arthrose, trouble articulaire, trouble osseux, ténosynovite, bursite, contracture tendineuse, ostéoporose, rupture de tendon, douleur osseuse
Rare	Polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite, rhabdomyolyse, myopathie, atrophie musculaire, myosite, arthrite pyogène, néoplasme osseux, anomalie musculosquelettique congénitale, fracture pathologique
Système nerveux	
Fréquent	Insomnie, anxiété, baisse de la libido, dépersonnalisation, hypertonie, neuropathie
Peu fréquent	Réduction des réflexes, trouble du sommeil, rêves anormaux, hostilité, hallucinations, hypercinésie, trouble de la personnalité, dysarthrie, hyperesthésie, hypokinésie, paresthésie circumorale, augmentation de la libido, névralgie, trouble vestibulaire, aphasie, trouble moteur, hyperalgésie, apathie, hypotonie, convulsions, paralysie faciale, psychose
Rare	Pharmacodépendance, névrite, réaction paranoïde, dépression du SNC, néoplasie du SNC, réaction maniaque, névrose, syndrome extrapyramidal, méningite, hémiplégie, augmentation des réflexes, acathésie, délire, paralysie, syndrome de sevrage, œdème cérébral, stimulation du SNC, dyskinésie, encéphalopathie, pied tombant, crise de type grand mal, 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
Système respiratoire	

Système	Effets indésirables
Fréquent	Sinusite, rhinite, dyspnée, augmentation de la toux, pneumonie, affection pulmonaire
Peu fréquent	Asthme, épistaxis, laryngite, altération de la voix, trouble respiratoire, augmentation des expectorations
Rare	Apnée, emphysème, pneumonie par aspiration, hyperventilation, œdème pulmonaire, trouble pleural, atélectasie, hémoptysie, hoquet, hypoxie, laryngisme, fibrose pulmonaire, effusion pleurale, diminution de la fonction pulmonaire, hypertension pulmonaire, bâillements, bronchectasie, bronchiolite, cancer du poumon, hypoventilation, néoplasie laryngée, trouble de la cloison nasale, pneumothorax
Peau et structures cutanées	
Peu fréquent	Prurit, transpiration, trouble cutané, acné, sécheresse de la peau, alopecie, ulcère cutané, herpès, urticaire, trouble unguéal, eczéma, zona, néoplasme bénin de la peau, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, cancer de la peau, furonculose, décoloration de la peau, hypertrophie cutanée, psoriasis, séborrhée, hirsutisme
Rare	Nodule cutané, œdème de Quincke, 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	
Fréquent	Troubles oculaires, conjonctivite, otite moyenne
Peu fréquent	Trouble rétinien, acouphène, douleur oculaire, cataracte spécifiée, sécheresse oculaire, dysgueusie, douleur auriculaire, trouble 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, œdème rétinien, agueusie, anomalie de l'accommodation
Rare	Hyperacousie, kératite, mydriase, parosmie, ptose, hémorragie rétinienne, daltonisme, dépigmentation de la rétine, décollement de la rétine, opacité cornéenne, ulcère cornéen, iridite, cécité nocturne, atrophie optique, dégénérescence de la rétine, cataracte non spécifiée, sclérite, strabisme, asymétrie pupillaire, cécité, exophtalmie, kératoconjonctivite, ophtalmoplégie, œdème papillaire
Système urogénital	
Fréquent	Anorgasmie

Système	Effets indésirables
Peu fréquent	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, fonction rénale anormale, néphrite, anomalie urinaire, hémorragie vaginale, rétention urinaire, trouble des voies urinaires, leucorrhée, néoplasme mammaire, ménopause, oligurie, polyurie, albuminurie, pyurie
Rare	Cancer du sein, trouble pénien, frottis vaginal douteux, maladie fibrokystique du sein, cancer de la prostate, fibromes utérins élargis, 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, épидидymite, 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 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 âges

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

L'incidence de l'œdème périphérique dans les études contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique avant la commercialisation était de 10,4% dans le groupe prégabaline par rapport à 2,9% dans le groupe placebo. L'incidence dans les études contrôlées sur la fibromyalgie était de 7,6% dans le groupe prégabaline par rapport à 2,5% dans le groupe placebo. Dans les essais cliniques, ces cas d'œdème périphérique étaient liés à la dose, le plus souvent d'intensité légère à modérée, et ont rarement conduit à l'abandon du traitement. L'œdème périphérique n'a pas été associé à des complications cardiovasculaires telles que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque congestive et il n'y a pas eu de preuve d'hémodilution ni de changements dans les paramètres de laboratoire indiquant un dysfonctionnement organique sous-jacent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique](#)).

Gain de poids

Au cours des études contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique avant la commercialisation, les patients sous prégabaline présentaient une incidence plus élevée

Bio-PREGABALIN (Prégabaline) Capsules

(5,9%) de gain de poids, défini par une augmentation $\geq 7\%$ du poids initial, que dans le groupe placebo (1,6%). Le changement moyen dans le groupe prégabaline était une augmentation de 1,5 kg par rapport à 0,2 kg dans le groupe placebo. Peu de patients (0,1%) ont abandonné les études en raison d'un gain de poids.

L'incidence dans les études contrôlées sur la fibromyalgie était de 11,5% dans le groupe prégabaline par rapport à 2,5% dans le groupe placebo ; environ 1% des patients traités par prégabaline ont abandonné les études en raison d'un gain de poids.

Ce gain de poids était lié à la dose et n'était pas associé à des changements cliniquement importants de la pression artérielle ou à des événements cardiovasculaires indésirables. Il n'y avait pas de relation entre l'indice de masse corporelle de départ et l'incidence d'un gain de poids $\geq 7\%$ dans les essais contrôlés.

Sur la base des résultats d'une étude contrôlée sur la fonction de reproduction chez des volontaires masculins en bonne santé, le gain de poids de $\geq 7\%$ sous prégabaline semble être réversible. Il n'y a eu aucun rapport d'œdème périphérique dans cette étude (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#), et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gain de poids](#)).

8.4 Résultats anormaux de laboratoire : Données hématologiques, chimiques cliniques et autres données quantitatives

Découvertes des essais cliniques

Dans tous les essais contrôlés avant la commercialisation, 1% des patients sous prégabaline et 0,5% des patients sous placebo présentaient une augmentation de la valeur de créatine kinase $\geq 3X$ la limite supérieure de la normale. Le dysfonctionnement rénal n'était généralement pas associé à l'élévation de la créatine kinase chez ces patients. Les changements moyens de la créatine kinase ont varié de 9,6 à 26,3 U/L chez les patients traités par prégabaline et de 4,8 U/L chez les patients traités par placebo (voir [4.1 Considérations posologiques, Patients présentant une fonction rénale altérée](#)). Aucune surveillance médicamenteuse de routine et aucun test de laboratoire clinique n'est nécessaire chez les patients traités par Bio-PREGABALIN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévations de la créatinine kinase](#)).

8.5 Effets indésirables post-commercialisation

Depuis la première approbation mondiale de prégabaline le 6 juillet 2004 jusqu'au 31 mars 2012, on comptait environ 15 951 859 années-patients d'exposition à prégabaline. Le tableau 11 est basé sur les rapports spontanés d'effets indésirables post-commercialisation. Les pourcentages présentés ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables rapportés à l'entreprise par le nombre estimé d'années-patients d'exposition à la prégabaline. Étant donné que ces effets indésirables sont rapportés de manière spontanée d'une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer de manière fiable leur fréquence. De plus, le lien de causalité entre la prégabaline et l'émergence de ces effets n'a pas été clairement établi.

Tableau 11. Rapports d'effets indésirables spontanés post-commercialisation

	Fréquence
--	-----------

Effet indésirable	Fréquent ≥ 1%	Peu fréquent < 1% et ≥ 0,1%	Rare < 0,1% et ≥ 0,01%	Très rare < 0,01%
Cardiovasculaire				
insuffisance cardiaque congestive ^a				X
Troubles oculaires^b				
diplopie				X
vision trouble				X
trouble visuel				X
perte de vision				X
Troubles psychiatriques				
agressivité				X
état confusionnel				X
dépression				X
humeur euphorique				X
insomnie				X
Trouble psychotique ^c				X
Troubles gastro-intestinaux				
diarrhée				X
sécheresse buccale				X
nausée				X
vomissements				X
occlusion intestinale ^d				X
iléus paralytique ^d				X
Troubles généraux et conditions au site d'administration				
fatigue				X
sensation anormale				X
douleur				X
Troubles du système immunitaire				
œdème de Quincke ^e				X
hypersensibilité ^f				X
Troubles du système nerveux				

ataxie				X
coordination anormale				X
étourdissements _g				X
dysarthrie				X
mal de tête				X
trouble de mémoire				X
paresthésie				X
somnolence _g				X
trouble du langage				X
tremblement				X
coma				X
perte de conscience				X
trouble mental				X
Troubles rénaux et urinaires				
rétention urinaire				X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
dyspnée				X
œdème pulmonaire				X
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
hyperhidrose				X
prurit				X

a Ces effets sont principalement observés chez les patients âgés présentant un trouble cardiovasculaire lors d'un traitement par prégabaline pour une douleur neuropathique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive](#))

b On a également rapporté de rares cas de troubles de l'accommodation, d'œdème palpébral et de rougeur oculaire [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques](#))

c On a rapporté de rares cas de troubles psychotiques chez les patients recevant de la prégabaline

d Voir ci-dessous et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)

e voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke](#)

f voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#)

g voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Étourdissements et Somnolence](#)

Gastro-intestinal : Il y a eu des rapports post-commercialisation d'événements liés à une réduction de la fonction du tractus gastro-intestinal inférieur (p. ex. occlusion intestinale, iléus paralytique, constipation), principalement lorsque la prégabaline a été administrée en combinaison avec d'autres médicaments susceptibles de produire une constipation, comme les analgésiques opioïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)).

Troubles urinaires et rénaux : insuffisance rénale. Des cas post-commercialisation rares de patients, avec ou sans antécédents, qui ont souffert d'insuffisance rénale alors qu'ils recevaient de la prégabaline seule ou en combinaison avec d'autres médicaments, ont été rapportés. Dans certains cas, l'arrêt de la prise de prégabaline peut corriger cet événement. Il faut faire preuve de prudence lors de la prescription de Bio-PREGABALIN à des personnes âgées ou celles présentant une fonction rénale altérée (voir [7.1 Populations particulières, Reins](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#), et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Cardiovasculaire : insuffisance cardiaque congestive. Ces effets sont principalement observés chez les patients âgés présentant un trouble cardiovasculaire lors d'un traitement par prégabaline pour une douleur neuropathique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive](#)).

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pulmonaire. Il y a eu des rapports post-commercialisation d'œdème pulmonaire chez des patients recevant la prégabaline. Bien que cet effet indésirable ait été principalement observé chez des patients âgés présentant des facteurs prédisposants, certains cas ont eu lieu chez des patients sans antécédents connus ni conditions prédisposantes.

Troubles oculaires : diplopie, vision trouble, trouble visuel et perte de vision. On a également rapporté de rares cas de troubles de l'accommodation, d'œdème palpébral et de rougeur oculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques](#)).

Encéphalopathie : Des cas post-commercialisation graves d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez des patients présentant des conditions sous-jacentes pouvant précipiter l'encéphalopathie. Certains cas ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés avec la prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Bio-PREGABALIN à des personnes âgées dont la fonction rénale est compromise en raison de l'âge ou à des patients présentant une maladie rénale ou des risques d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encéphalopathie](#)).

Convulsions : des convulsions, y compris des états de mal épileptiques et des états de grand mal, ont été rapportés chez des patients non épileptiques pendant le traitement par Bio-PREGABALIN ou après son arrêt soudain (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt soudain ou rapide](#)).

Comportements et idées suicidaires : Il y a eu des rapports post-commercialisation d'événements liés au suicide, y compris des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par prégabaline pour diverses indications telles que la douleur neuropathique, la fibromyalgie, etc. Dans certains de ces rapports, des troubles psychiatriques sous-jacents ont peut-être contribué à l'événement. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Les patients doivent être surveillés afin de déceler tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Les patients doivent être encouragés à signaler à tout moment à leur professionnel de la santé toute pensée ou sentiment qui les bouleversent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements et idées suicidaires](#)).

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées graves, y compris de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET), de dermatite exfoliative, de réactions cutanées bulleuses et d'érythème polymorphe, ont été rapportés post-commercialisation chez des patients traités par Bio-PREGABALIN (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Il est généralement admis que le taux de déclaration post-commercialisation est sous-estimé en raison de la sous-déclaration. La plupart des rapports concernaient des patients prenant des médicaments concomitants également associés au développement potentiel de ces réactions cutanées graves. Par conséquent, dans la plupart des cas, le lien de causalité avec la prégabaline n'a pas pu être clairement établi. Les patients doivent être avisés que s'ils présentent une éruption cutanée, ils doivent interrompre leur traitement par Bio-PREGABALIN et contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils.

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 cliniques contrôlées ayant porté sur plus de 5 500 patients, 4% des patients traités par prégabaline et 1% des sujets traités par placebo ont mentionné l'euphorie parmi les effets indésirables. Cependant, dans les essais cliniques de la neuropathie diabétique périphérique, l'euphorie a été rapportée comme un effet indésirable par 1,8% des patients traités par placebo et 0% des patients traités par prégabaline, et dans les essais cliniques de la névralgie post-zostérienne, elle a été rapportée comme un effet indésirable par 0,9% des patients traités par prégabaline et 0% des patients traités par placebo. Dans les études cliniques, après l'arrêt soudain ou rapide de la prégabaline, certains patients ont rapporté des symptômes tels que l'insomnie, les nausées, les maux de tête, l'anxiété, l'hyperhidrose ou la diarrhée, évoquant une dépendance physique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt soudain ou rapide](#)).

La prégabaline n'est pas connue pour agir sur les sites récepteurs associés à la toxicomanie. Comme avec tout médicament actif sur le SNC, les médecins doivent soigneusement évaluer les patients pour des antécédents de toxicomanie et les observer pour déceler les signes de mauvaise utilisation ou d'abus de la prégabaline (p.ex., développement d'une tolérance, augmentation de la dose, conduites toxicophiles).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que la prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, est très faiblement métabolisée chez les humains ($\leq 2\%$ d'une dose retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites), n'inhibe pas le métabolisme du médicament *in vitro*, et n'est pas liée aux protéines plasmatiques, la prégabaline est peu susceptible de produire ou d'être sujet à des interactions pharmacocinétiques.

9.4 Interactions

pharmacocinétiques

médicament-médicament

Bio-PREGABALIN (Prégabaline) Capsules

Études *in vitro* : Des études *in vitro* sur le métabolisme du médicament ont révélé que la prégabaline, à des concentrations généralement 10 fois supérieures à celles observées dans les essais cliniques de phase 2/3, n'inhibe pas les systèmes enzymatiques humains CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 et CYP3A4.

Études *in vivo* : Les données relatives aux interactions médicamenteuses décrites dans cette rubrique ont été obtenues à partir d'études portant sur des adultes en bonne santé, des patients épileptiques et des patients souffrant de troubles douloureux chroniques.

Carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate : Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'il est peu probable que la prégabaline soit impliquée dans des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques significatives. Plus précisément, il n'y a pas d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives entre la prégabaline et les antiépileptiques suivants : carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate. On ne s'attend pas non plus à ce que des interactions pharmacocinétiques importantes se produisent entre la prégabaline et les antiépileptiques couramment utilisés.

Tiagabine : Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que, chez les patients souffrant de crises partielles, la tiagabine n'avait aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Gabapentine : La pharmacocinétique de la prégabaline et de la gabapentine a été étudiée chez 12

sujets en bonne santé après l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg de prégabaline et de 300 mg de gabapentine, et chez 18 sujets en bonne santé après l'administration concomitante de doses multiples de 200 mg de prégabaline toutes les 8 heures et de 400 mg de gabapentine toutes les 8 heures. La pharmacocinétique de la gabapentine après l'administration d'une dose unique et de doses multiples n'a pas été altérée par la co-administration de prégabaline. Le taux d'absorption de la prégabaline a été réduit d'environ 26% (administration d'une dose unique) et de 18% (administration de doses multiples) d'après les valeurs plus faibles de la C_{max} ; cependant, l'ampleur de l'absorption de la prégabaline n'a pas été affectée par la co-administration de gabapentine.

Contraceptifs oraux : La co-administration de prégabaline (200 mg TID) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol (1 mg/35 mcg, respectivement) chez des sujets en bonne santé.

Lorazépam : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg BID) à des sujets en bonne santé n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni l'étendu de la pharmacocinétique d'une dose unique de lorazépam, et l'administration d'une dose unique de lorazépam (1 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la prégabaline à l'état d'équilibre.

Oxycodone : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg BID) chez des sujets en bonne santé n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni l'étendu de la pharmacocinétique d'une dose unique d'oxycodone. L'administration d'une dose unique d'oxycodone (10 mg) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la prégabaline à l'état d'équilibre.

Éthanol : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg BID) à des sujets en

bonne santé n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni l'étendue de la pharmacocinétique d'une dose unique d'éthanol, et l'administration d'une dose unique d'éthanol (0,7 g/kg) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la prégabaline à l'état d'équilibre.

Diurétiques, hypoglycémiants oraux, et insuline : Une analyse pharmacocinétique de population chez des patients souffrant de douleurs chroniques n'a révélé aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline lors de l'utilisation concomitante de diurétiques, d'hypoglycémiants oraux et d'insuline.

Pharmacodynamique

Opiïdes, benzodiazépines et alcool : La prégabaline semble être additive dans l'altération de la fonction cognitive et la motricité globale causée par les opiïdes, les benzodiazépines et l'alcool.

Au cours de l'expérience post-commercialisation, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients traités par la prégabaline seule ou en combinaison avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris chez des patients souffrant de toxicomanie.

Agents antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones : Des fréquences plus élevées de gain de poids et d'œdème périphérique ont été observées chez les patients prenant à la fois Bio-PREGABALIN et un agent antidiabétique de la classe des thiazolidinediones, comparativement aux patients prenant l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie. La majorité des patients faisant usage d'un agent 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 ou Bio-PREGABALIN peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, il faut faire preuve de prudence lors de la co-administration de Bio-PREGABALIN et ces agents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Le taux d'absorption de prégabaline est réduit lorsqu'il est administré avec des aliments, ce qui entraîne une diminution de la C_{max} d'environ 25 à 30% et une augmentation de la T_{max} à environ 3 heures. Cependant, l'administration de prégabaline avec des aliments n'a aucun effet cliniquement pertinent sur la quantité totale de prégabaline absorbée. Par conséquent, la prégabaline peut être prise avec ou sans aliments.

9.6 Interactions médicament-herbe

La prégabaline n'a aucune interaction médicament-herbe connue.

9.7 Interactions médicament-test de laboratoire

La prégabaline n'a aucune interaction médicament-test de laboratoire connue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

Bio-PREGABALIN (Prégabaline) Capsules

La prégabaline se lie à la sous-unité $\alpha 2\text{-}\delta$ des canaux calciques sensibles au voltage dans les tissus du système nerveux central. *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 le biais de ce mécanisme, la prégabaline peut moduler les impulsions nerveuses impliquées dans la transmission de la douleur. Cependant, la pertinence clinique de ces observations chez l'homme est inconnue.

10.2 Pharmacodynamique

La prégabaline se lie avec une grande affinité à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$ (une sous-unité des canaux calciques) dans les tissus cérébraux, et exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. La prégabaline est connue sous le nom chimique d'acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque.

Bien que le mécanisme d'action de la prégabaline soit inconnu, les résultats obtenus avec des souris génétiquement modifiées et avec des composés structurellement apparentés à la prégabaline indiquent que la liaison sélective à la protéine $\alpha 2\text{-}\delta$ est nécessaire pour les actions analgésiques, antiépileptiques et anxiolytiques dans les modèles animaux. *In vitro*, la prégabaline réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs, ce qui suggère une action modulatrice sur la fonction des canaux calciques.

La prégabaline n'imité pas le GABA au niveau des récepteurs GABA_A et GABA_B , et n'augmente pas les réponses des récepteurs GABA_A comme le font les benzodiazépines et les barbituriques. Contrairement aux inhibiteurs des canaux calciques vasculaires, la prégabaline n'a aucun effet sur la pression artérielle systémique ni sur la fonction cardiaque. Les résultats de diverses études *in vitro* et *in vivo* ont permis de distinguer la prégabaline des inhibiteurs de la recapture de GABA et des inhibiteurs de la GABA transaminase. De plus, la prégabaline ne bloque pas les canaux sodiques, n'est pas active au niveau des récepteurs opiacés, ne modifie pas l'activité de l'enzyme cyclooxygénase, n'est pas un agoniste de la sérotonine, n'est pas un antagoniste de la dopamine et n'est pas un inhibiteur de la recapture de la dopamine, de la sérotonine ou de la noradrénaline.

Le traitement par prégabaline réduit le comportement lié à la douleur dans les modèles animaux neuropathiques de diabète, de lésions nerveuses périphériques ou d'agression chimiothérapeutique, ainsi que dans un modèle de douleur associée au système musculosquelettique. La prégabaline administrée par voie intrathécale prévient les comportements liés à la douleur et réduit les comportements liés à la douleur provoqués par des agents administrés par voie spinale, ce qui suggère qu'elle agit directement sur les tissus de la moelle épinière ou du cerveau.

10.3 Pharmacocinétique

Toutes les actions pharmacologiques observées 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 les humains. Les profils de concentration plasmatique moyenne de la prégabaline à l'état d'équilibre en fonction du temps après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en doses divisées de manière égale toutes les 8 heures (TID) et de 600 mg/jour en doses divisées de manière égale toutes les 12 heures (BID) sont présentés dans le tableau 12. La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire à la dose quotidienne recommandée. La variabilité pharmacocinétique de la prégabaline entre les sujets est faible (< 20%)

Tableau 12. Valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline (CV%^a) à l'état d'équilibre chez des volontaires en bonne santé

Dose (mg)	Schéma	Dose quotidienne (mg/jour)	n	C _{maxss} (mcg/ml)	t _{max} (h)	C _{minss} (mcg/ml)	ASC _(0-t) (mcg•h/ml)	t _½ (h)	CL/F (ml/min)
25	TID _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	TID	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	TID	600	11	8,52	0,9	3,28	41,7	6,3	81
				-14,8	-22,2	-29,2	-12,8	-13,6	-11,7
300	BID _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_{maxss} : Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre.

T_{max} : Temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre. C_{minss} :

Concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre

ASC_(0-t) : Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps durant un intervalle posologique à l'état d'équilibre

T_½ : Demi-vie d'élimination

CL/F : Clairance orale

a : Pourcentage de coefficient de variation

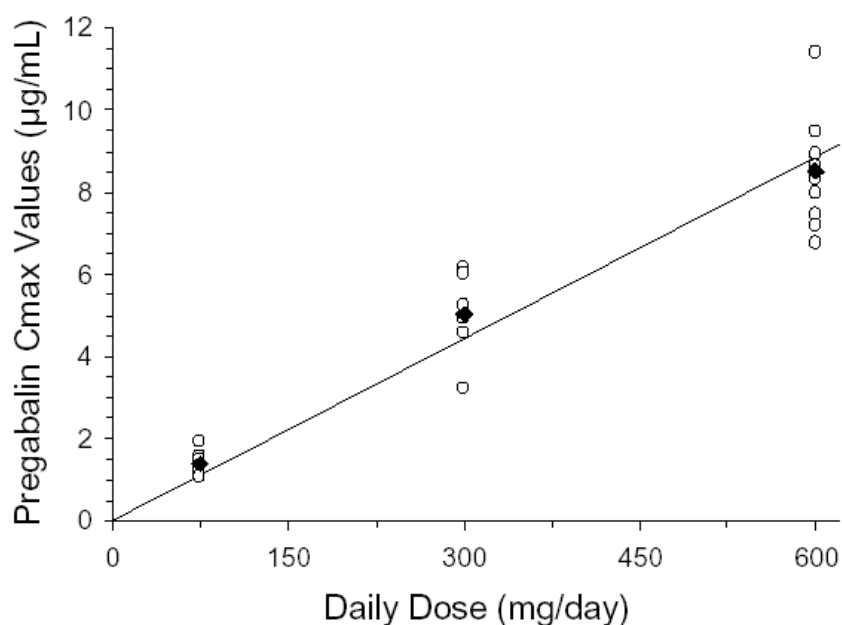
b : Dose quotidienne totale administrée en doses divisées de manière égale toutes les 8 heures

c : Dose quotidienne totale administrée en doses divisées de manière égale toutes les 12 heures

Absorption

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans 1,5 heure après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est ≥ 90% et est indépendante de la dose. Les valeurs de la C_{max} (Figure 1) et de l'ASC augmentent proportionnellement après l'administration d'une dose unique et de doses multiples. Après l'administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dans les 24 à 48 heures. La pharmacocinétique de doses multiples est prévisible à partir des données sur les doses uniques.

Figure 1. Valeurs individuelles et moyennes de la Cmax de la prégabaline à l'état d'équilibre après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en 3 doses divisées de manière égale (toutes



les 8 h) à des volontaires en bonne santé^a

a : La ligne continue est la ligne de régression passant par l'origine ; valeurs individuelles (o) et moyennes (◆).

Distribution

Dans des études précliniques, il a été démontré que la prégabaline traverse facilement la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. La prégabaline est un substrat du transporteur du système L qui est responsable du transport de grands acides aminés à travers la barrière hémato-encéphalique. Il a été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rats et est présente dans le lait des rates en lactation. Chez les humains, le volume apparent de distribution de la prégabaline après l'administration orale est d'environ 0,5 L/kg. La prégabaline n'est pas liée aux protéines plasmatiques. Aux doses cliniquement efficaces de 150 et 600 mg/jour, les concentrations plasmatiques moyennes de prégabaline à l'état d'équilibre étaient d'environ 1,5 et 6,0 mcg/ml, respectivement.

Métabolisme

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez les humains. Après une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98% de la radioactivité retrouvée dans l'urine était la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline présent dans l'urine, représentait 0,9% de la dose. Au cours des études précliniques, la prégabaline (énantiomère S) n'a pas subi de racémisation en énantiomère R chez la souris, les rats, les lapins ou les singes.

Élimination

La prégabaline est éliminée de la circulation systémique, principalement par la voie rénale sous forme inchangée. Le $t_{1/2}$ moyen de la prégabaline est de 6,3 heures. L'élimination de la prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La clairance de la prégabaline est

réduite chez les patients présentant une fonction rénale altérée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Populations particulières et conditions

La prégabaline subit un métabolisme négligeable, n'est pas liée aux protéines plasmatiques et est éliminée principalement sous forme inchangée par excrétion rénale. Aucune différence cliniquement importante dans la pharmacocinétique de la prégabaline due à la race et au sexe n'a été observée et n'est attendue.

- **Enfants** La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les enfants.
- **Personnes âgées** La clairance de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance de la prégabaline administrée par voie orale est conforme à la diminution 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 compromise en raison de l'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Sexe** Une analyse pharmacocinétique de population du programme clinique de phase 2/3 a montré que la relation entre la dose quotidienne et l'exposition à la prégabaline est similaire entre les sexes lorsqu'elle est ajustée pour tenir compte des différences de clairance de la créatinine liées au sexe.
- **Race** Une analyse pharmacocinétique de population du programme clinique de phase 2/3 a montré que la relation entre la dose quotidienne et l'exposition à la prégabaline est similaire chez les caucasiens, les noirs et les hispaniques.
- **Insuffisance rénale** L'élimination rénale étant la principale voie d'élimination, il est nécessaire de réduire la posologie chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. La prégabaline est efficacement éliminée du plasma par hémodialyse. Suivant une séance d'hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de prégabaline sont réduites d'environ 50%. Pour les patients sous hémodialyse, la posologie doit être modifiée ([4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à une température entre 15°C et 30°C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'exigences particulières de manipulation pour ce médicament.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS

PHARMACEUTIQUES Substance

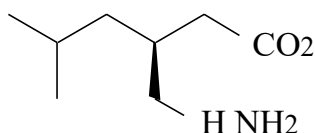
médicamenteuse

Dénomination correcte : prégabaline

Nom chimique : Acide (S)-3-(aminométhyl)-5-

méthylhéxanoïque Formule moléculaire et masse moléculaire :

C₈H₁₇NO₂, 159.23 g/mol Formule structurelle :



Propriétés physico-chimiques : La prégabaline est un solide cristallin blanc. Elle est soluble dans l'eau et dans les solutions aqueuses basiques et acides.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Neuropathie périphérique diabétique

Tableau 13. Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans la neuropathie diabétique périphérique

Étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Étude Sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
DPN1	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	150 ou 600 mg/jour (schéma TID), voie orale, 6 semaines	246	57 (46 à 67)	149M 97F
DPN2	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	75, 300, ou 600 mg/jour (schéma TID), voie orale, 5 semaines	337	59 (26 à 85)	202M 135F

Étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Étude Sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
DPN3	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	300 mg/jour (100 mg TID), voie orale, 8 semaines	146	59 (48 à 71)	82M 64F
DPN4	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	150, 300, ou 300/600 mg/jour Dans le groupe Bio-PREGABALIN 300/600 mg/jour, afin d'atteindre des expositions équivalentes, les patients ont reçu 300 ou 600 mg/jour en fonction du taux de clairance de la créatinine (schéma BID)	395	58 (47 à 70)	219M 176F

Les études DPN1, DPN2, DPN3 et DPN4 ont inscrit un total de 1 124 patients atteints de diabète sucré de type 1 ou 2 et présentant une polyneuropathie sensorimotrice symétrique distale douloureuse depuis 1 à 5 ans. Dans les 4 études, les scores moyens de douleur au départ étaient compris entre 6,3 et 6,7. La population d'analyse pour toutes les analyses primaires et secondaires de chaque étude était la population en intention de traiter. Parmi les patients traités par prégabaline qui ont participé à ces études, le taux d'achèvement était de 86%.

Tableau 14. Résultats de l'étude DPN1 dans la neuropathie diabétique périphérique

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	150 mg/jour : notablement meilleure que le placebo 600 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0002)	

Proportion de répondants	600 mg / jour : 39%	15% (p = 0,002)
--------------------------	---------------------	-----------------

Le bras de 600 mg/jour a été associé à un taux plus élevé de rapports d'effets indésirables et d'abandons dus à des effets indésirables (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 15. Résultats de l'étude DPN2 dans la neuropathie diabétique périphérique

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	300 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0001) 600 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondants	300 mg / jour : 46% 600 mg / jour : 48%	18% (p = 0,001 pour chaque dose)

Par rapport au bras traité par 300 mg/jour, les patients traités par 600 mg/jour ont présenté davantage d'effets indésirables et ont abandonné l'étude plus fréquemment (voir [Tableaux 2 et 3, 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 16. Résultats de l'étude DPN3 dans la neuropathie diabétique périphérique

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo

Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	300 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondants	300 mg / jour : 40%	15% (p = 0,001)

Tableau 17. Résultats de l'étude DPN4 dans la neuropathie diabétique périphérique

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	150 ou 300 mg/jour : notablement meilleure que le placebo 300/600 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0054)	
Proportion de répondants	300/600 mg/jour : 46%	30% (p = 0,036)

Les patients ont noté leur douleur dans un journal quotidien en utilisant une échelle numérique d'évaluation de la douleur en 11 points allant de 0 = « aucune douleur » à 10 = « la pire douleur possible ». Pour participer à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée à sévère, c.-à-d. score de base moyen (moyenne des 7 derniers scores dans le journal quotidien de

douleur avant le traitement à l'étude) de ≥ 4 . La principale mesure de l'efficacité était la réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude). Les analyses supplémentaires comprenaient les scores moyens de douleur calculés pour chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (les patients ayant rapporté une réduction d'au moins 50% du score moyen de la douleur à la fin de l'étude par rapport au départ). Les variables de résultats secondaires comprenaient les scores quotidiens d'interférence du sommeil et l'impression globale de changement du patient (PGIC). Les scores moyens de sommeil ont été calculés à la fin de l'étude et pour chaque semaine de l'étude. La PGIC a été évaluée à la fin de l'étude et mesurait l'état général du patient par rapport au départ en utilisant une échelle catégorielle à 7 points allant de « très grande amélioration » à « bien plus grave ».

Néuralgie post-zostérienne

Tableau 18. Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans la néuralgie post-zostérienne

Étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PHN1	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	150 ou 300 mg/jour (schéma TID), voie orale, 8 semaines	238	72 (32 à 96)	107M 131F
PHN2	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	300 ou 600 mg/jour en fonction du taux de clairance de la créatinine du patient, voie orale, 8 semaines	173	71 (60 à 82)	81M 92F
PHN3	Double insu, dose fixe, contrôlée par placebo, multicentrique	150, 300, ou 300/600 mg/jour Dans le groupe Bio-PREGABALIN 300/600 mg/jour, afin d'atteindre des expositions équivalentes, les patients ont reçu 300 ou 600 mg/jour en fonction du taux de clairance de la créatinine (schéma BID) Voie orale, 13 semaines	368	71 (18 à 92)	168M 200F

Les études PHN1, PHN2 et PHN3 ont inclus 779 patients souffrant de néuralgie post-zostérienne qui continuaient à avoir des douleurs pendant au moins 6 mois (étude PHN1) ou 3 mois (étude PHN2 et PHN3) après la guérison de l'éruption cutanée due au zona. Dans les 3 études, les

scores moyens de douleur au départ étaient compris entre 6,4 et 6,8. La population d'analyse pour toutes les analyses primaires et secondaires de chaque étude était la population en intention de traiter. Parmi les patients traités par Bio-PREGABALIN qui ont participé à ces études, le taux d'achèvement était de 71%.

Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des bras de traitement en fonction de leur taux de clairance de la créatinine. Par rapport aux patients présentant un taux de clairance de la créatinine ≥ 60 ml/min, ceux présentant une diminution de la clairance de la créatinine (≤ 60 ml/min) ont eu des taux nettement plus élevés d'effets indésirables et ont arrêté l'essai plus fréquemment.

Tableau 19. Résultats de l'étude PHN1 dans la névralgie post-zostérienne

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	150 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0002) 300 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0002)	
Proportion de répondants	150 mg / jour : 26% 300 mg / jour : 28%	10% (p = 0,006 pour chaque dose)

Cet essai comprenait des patients présentant une diminution du taux de clairance de la créatinine (30 à 60 ml/min) et qui ont été assignés au hasard à l'un des bras de traitement.

Tableau 20. Résultats de l'étude PHN2 dans la névralgie post-zostérienne

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo

Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	300/600 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondants	300/600 mg/jour : 50%	20% (p ≤ 0,001)

Tableau 21. Résultats de l'étude PHN3 dans la névralgie post-zostérienne

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	150 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0077) 300 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0016) 300/600 mg/jour : notablement meilleure que le placebo (p = 0,0003)	
Proportion de répondants	150 mg / jour : 26% 300 mg / jour : 27% 300/600 mg/jour : 38%	8% (p = 0,001 pour chaque dose)

Les patients ont noté leur douleur dans un journal quotidien en utilisant une échelle numérique d'évaluation de la douleur en 11 points allant de 0 = « aucune douleur » à 10 = « la pire douleur possible ». Pour participer à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée à sévère, c.-à-d. score de base moyen (moyenne des 7 derniers scores dans le journal quotidien de douleur avant le traitement à l'étude) de ≥ 4. La principale mesure de l'efficacité était la

réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude). Les analyses supplémentaires comprenaient les scores moyens de douleur calculés pour chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (les patients ayant rapporté une réduction d'au moins 50% du score moyen de la douleur à la fin de l'étude par rapport au départ). Les variables de résultats secondaires comprenaient les scores quotidiens d'interférence du sommeil et l'impression globale de changement du patient (PGIC). Les scores moyens de sommeil ont été calculés à la fin de l'étude et pour chaque semaine de l'étude. La PGIC a été évaluée à la fin de l'étude et mesurait l'état général du patient par rapport au départ en utilisant une échelle catégorielle à 7 points allant de « très grande amélioration » à « bien plus grave ».

Analyse globale des études sur la neuropathie diabétique périphérique et la névralgie post-zostérienne

Lorsque les scores moyens de douleur sont combinés dans toutes les études contrôlées sur la douleur neuropathique diabétique et la névralgie post-herpétique, aucune différence significative d'efficacité n'a été observée en fonction du sexe ou de la race.

Dans les essais cliniques sur la neuropathie diabétique contrôlée et la névralgie post-herpétique, la prégabaline, à des doses de 150, 300 et 600 mg/jour, était statistiquement plus efficace que le placebo dans la réduction des troubles du sommeil et l'amélioration de la PGIC.

Fibromyalgie

Tableau 22. Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans la fibromyalgie

Étude #	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Étude Sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
F1	Multicentrique, parallèle, double insu, randomisée, contrôlée par placebo	150, 300, ou 450 mg/jour (schéma TID), voie orale, 8 semaines	529	48,6 (20 à 78)	45M 484F
F2	Multicentrique, parallèle, double insu, randomisée, contrôlée par placebo	300, 450, ou 600 mg/jour (schéma BID), voie orale, 13 semaines	748	48,8 (18 à 82)	42M 706F

F3	Multicentrique, parallèle, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, utilisant une population enrichie, uniquement	300, 450, ou 600 mg/jour (schéma BID), voie orale, 14 semaines	745	50,1 (18 à 81)	41M 704F
F4	Multicentrique, parallèle, à double insu, randomisée, contrôlée par placebo, utilisant une population enrichie, uniquement	300, 450, ou 600 mg/jour (schéma BID), voie orale, 14 semaines	735	48,5 (20 à 81)	63M 672F

Pour participer à l'étude, les patients devaient avoir une douleur modérée à sévère, autrement dit un score moyen de départ (moyenne des 7 derniers scores dans le journal quotidien de douleur avant le traitement à l'étude) de ≥ 4 , et un diagnostic de fibromyalgie basé sur les critères de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleur généralisée pendant 3 mois et de douleur présente à 11 ou plus des 18 points sensibles spécifiques). Au cours de toutes les études décrites ci-dessous, les patients ont été autorisés à prendre jusqu'à 4 g d'acétaminophène par jour, au besoin, pour soulager la douleur.

Tableau 23. Résultats de l'étude F1 dans la fibromyalgie

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
---------------------------------	---	---

Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	Réduction significativement plus importante par rapport au départ, ($p < 0,005$) seulement à la dose de 150 mg TID.	
Proportion de répondants	50 mg TID : 78% 100 mg TID : 83% 150 mg TID : 75%	74%

Une augmentation proportionnelle à la dose des effets indésirables et des retraits dus à des effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 24. Résultats de l'étude F2 dans la fibromyalgie

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	Réduction significativement plus importante par rapport au départ, ($p < 0,005$) à toutes les doses étudiées.	
Proportion de répondants	150 mg TID : 66% 225 mg TID : 66% 300 mg TID : 58%	68%

Une augmentation proportionnelle à la dose des effets indésirables et des retraits dus à des

effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 25. Résultats de l'étude F3 dans la fibromyalgie

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo
Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	Réduction significativement plus importante par rapport au départ, ($p < 0,0005$) à toutes les doses étudiées.	
Proportion de répondants	150 mg BID : 67,2% 225 mg BID : 65,8% 300 mg BID : 60,1%	67,9%

Une augmentation proportionnelle à la dose des effets indésirables et des retraits dus à des effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 26. Résultats de l'étude F4 dans la fibromyalgie

Critères primaires d'évaluation	Valeur associée et importance statistique pour le médicament à des posologies spécifiques	Valeur associée et importance statistique pour le placebo

Réduction des scores moyens de douleur en fin de traitement (moyenne des 7 derniers scores quotidiens de douleur sous traitement à l'étude)	Réduction significativement plus importante par rapport au départ, (p < 0,05) seulement à la dose de 225 mg BID.	
Proportion de répondants	150 mg BID : 67% 225 mg BID : 73% 300 mg BID : 65%	76%

Une augmentation proportionnelle à la dose des effets indésirables et des retraits dus à des effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les patients ont noté leur douleur dans un journal quotidien en utilisant une échelle numérique d'évaluation de la douleur en 11 points (échelle de Likert) allant de 0 = « aucune douleur » à 10 = « la pire douleur possible ». Les différences de traitement, définies comme le changement dans les scores moyens de douleur au point final pour la prégabaline contre le placebo (médicament - placebo), ont été calculées.

Le critère principal d'efficacité dans l'étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines était le temps écoulé jusqu'à la perte de la réponse thérapeutique déterminée par l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur ou jusqu'à l'aggravation des symptômes de la fibromyalgie nécessitant un traitement alternatif selon le jugement clinique de l'investigateur principal. Les critères secondaires comprenaient le temps écoulé jusqu'à l'aggravation des scores PGIC, FIQ et MOS-SS.

Une étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines a comparé la prégabaline au placebo. Les patients répondant aux critères de fibromyalgie de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleur généralisée depuis 3 mois et douleur présente à au moins 11 des 18 points sensibles spécifiques) et présentant un score ≥ 40 mm sur l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) de la douleur étaient éligibles pour entrer dans une phase ouverte d'optimisation de la dose de 6 semaines. Au cours de cette phase, les patients ont été augmentés jusqu'à une dose quotidienne totale de 300 mg, 450 mg ou 600 mg. Les patients ont été considérés comme ayant répondu à la prégabaline s'ils avaient obtenu une réduction d'au moins 50 % de la douleur sur l'EVA et s'ils avaient noté leur amélioration globale sur le PGIC comme « grande amélioration » ou « très grande amélioration ». Au total, 566 patients ayant répondu à la prégabaline ont ensuite été randomisés dans la phase à double insu pour recevoir soit la dose de prégabaline optimisée (279 patients) obtenue dans la phase ouverte (poursuite du traitement), soit un placebo (287 patients ; abandon du traitement). Les patients ont été traités pendant une durée maximale de 26 semaines dans la phase à double insu. Le traitement par prégabaline a entraîné un délai

significativement plus long avant la perte de la réponse thérapeutique que le traitement par placebo ($p < 0,0001$), avec moins de rechutes sous prégabaline (32%) que sous placebo (61%). Parmi les patients ayant répondu à la prégabaline au cours de la phase à double insu et qui ont été assignés pour rester sous prégabaline, 38% ont terminé 26 semaines de traitement, contre 19% chez ceux qui ont été assignés pour recevoir le placebo. Tous les critères d'évaluation supplémentaires et secondaires soutenaient la mesure d'efficacité primaire.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique et croisée, comparant Bio-PREGABALIN 25 mg capsules, (Biomed Pharma) à ^{Pr}LYRICA® 25 mg capsules (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 31 hommes adultes en bonne santé, à jeun. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Prégabaline (1 x 25 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC _{0-t} (ng*h/ml)	6200,84 6262,05 (14,1)	6095,23 6144,78 (12,83)	101,83	99,82 à 103,88
ASC _{0-∞} (ng*h/ml)	6551,67 6612,57 (13,73)	6457,78 6505,830 (12,35)	101,54	99,65 à 103,46
C _{max} (ng/ml)	959,32 984,84 (23,76)	896,93 913,13 (19,25)	106,8	99,37 à 114,79
T _{max} § (h)	0,83 (0,5 à 1,83)	0,83 (0,5 à 2,25)		
t _{1/2} € (h)	6,33 (11,43)	6,42 (13,03)		

* Bio-PREGABALIN 25 mg capsules (Biomed Pharma)

† ^{Pr}LYRICA® 25 mg capsules (Pfizer Canada Inc.), acheté au Canada.

§ Exprimé comme la médiane (fourchette).

€ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

Une étude de bioéquivalence à double insu, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique et croisée, comparant Bio-PREGABALIN 300 mg capsules, (Biomed Pharma) à ^{Pr}LYRICA® 300 mg capsules (Pfizer Canada Inc.) a été menée chez 29 hommes adultes en bonne santé, à jeun. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ

Prégabaline (1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance
ASC _{0-t} (ng*h/ml)	63901,95 64300,34 (11,27)	63738,14 64062,84 (10,07)	100,28	98,84 à 101,74
ASC _{0-∞} (ng*h/ml)	66262,14 66747,69 (12,32)	65963,88 66332,38 (10,56)	100,48	98,94 à 102,05
C _{max} (ng/ml)	7724,77 7806,27 (14,44)	7907,71 8003,39 (15,69)	97,59	93,51 à 101,84
T _{max} [§] (h)	1,5 (0,67 à 3)	1,50 (0,5 à 2,25)		
t _{1/2} [€] (h)	6,09 (12,36)	5,96 (11,84)		

* Bio-PREGABALIN 300 mg capsules (Biomed Pharma).

† PrLYRICA® 300 mg capsules (Pfizer Canada Inc.), acheté au Canada.

§ Exprimé comme la médiane (fourchette)

€ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë et des doses

répétées

La toxicité aiguë de prégabaline est faible. Les animaux recevant des doses orales de prégabaline dans des études à doses aiguës et répétées présentaient des signes d'hypoactivité, d'hyperactivité et/ou d'ataxie, signes couramment observés avec les médicaments agissant sur le SNC. Aucune toxicité significative pour les organes cibles n'a été observée chez les rats traités pendant une durée maximale de 52 semaines ou chez les singes traités pendant une durée maximale de 69 semaines à des expositions au moins 8 fois supérieures à l'exposition humaine moyenne à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. Les effets de la prégabaline chez les jeunes animaux étaient similaires à ceux observés chez les adultes.

Toxicité aiguë

Des études orales et I.V. aiguës ont été menées chez les souris et les rats. Une hypoactivité chez les souris et les rats, ainsi qu'une diarrhée et une coloration de l'urine chez les rats, mais aucun

décès ou changement dans les paramètres biochimiques cliniques, ont été observées après l'administration de doses orales uniques de 5 000 mg/kg ou de doses IV uniques de 300 mg/kg, la dose IV la plus élevée pouvant être obtenue en raison des limites de solubilité et de volume de la dose. Aucun changement macroscopique ou histopathologique lié au médicament n'a été observé chez les rongeurs ayant reçu des doses uniques par voie orale ou IV.

Toxicité des doses répétées

Les études à doses répétées sur des espèces toxicologiques définitives sont énumérées dans le tableau 16 et les résultats sont discutés dans les rubriques ci-dessous.

Tableau 27. Études orales à doses répétées de prégabaline

Espèces	Durée (Semaine)	Gamme posologique (mg/kg)
Rat	2	500 – 2500
	4	500 – 5000
	4	50 – 250
	13	50 – 1250
	26/52	50 – 500
Singe	Augmentation de la dose	50 – 2000
	2	100 – 2000
	4	100 – 2000

Espèces	Durée (semaines)	Gamme posologique (mg/kg)
	4 jours (toxicocinétique)	500 – 1000
	4	25 - 500 BID
	13	10 – 500
	65 - 69	10 - 500

Rat : Une ataxie et une hypoactivité ont été observées chez des rats ayant reçu des doses orales répétées ≥ 500 mg/kg avec une $ASC_{(0-24)}$ associée $\geq 1\,280$ mcg•h/ml ; une dermatopathie de la queue et une coloration de l'urine ont été observées à ≥ 250 mg/kg avec une $ASC_{(0-24)}$ associée ≥ 802 mcg•hr/ml. Le gain de poids corporel a diminué de 18 à 70% chez les rats recevant de la prégabaline à raison de 500 à 5 000 mg/kg pendant 4, 13 ou 52 semaines. Aucun effet sur le gain de

poids corporel ne s'est produit à la dose de 50 ou 250 mg/kg pendant 52 semaines avec des expositions associées ≤ 1210 mcg•h/ml. Des changements dans la vessie (dilatation, œdème et hémorragie) et une mortalité sporadique associée à une pyélonéphrite et/ou une cystite se sont produits chez des rats à une dose ≥ 250 mg/kg ; l' $ASC_{(0-24)}$ associée était ≥ 802 mcg•h/ml. Les paramètres des globules rouges ont augmenté de 6 à 16% chez les rats ayant reçu de la prégabaline à une dose de 500 à 5 000 mg/kg pendant 4 semaines, et cette augmentation était réversible. La numération des globules rouges n'a augmenté que de 5 à 11% aux doses entre 50 et 1 250 mg/kg au cours des semaines 13, 26 et 52 avec des expositions associées ≥ 228 mcg•h/ml. La numération plaquettaire a diminué de 14% à 36% chez les rats mâles ayant reçu ≥ 50 mg/kg et chez les rats femelles ayant reçu ≥ 100 mg/kg pendant une période maximale de 52 semaines, avec une $ASC_{(0-24)}$ associée ≥ 228 mcg•h/ml. Les changements dans la numération plaquettaire ont été inversés au cours d'une période de sevrage de 4 semaines après 4 semaines d'administration. Le nombre total de cellules nucléées dans la moelle osseuse a diminué de 18 à 44% chez les rats ayant reçu de la prégabaline à une dose de 250 à 1250 mg/kg pendant 13, 26 ou 52 semaines. Aucun effet lié au médicament sur la moelle osseuse n'a été observé à la dose de 50 mg/kg pendant 52 semaines avec des expositions associées ≤ 228 mcg•h/ml. Chez des rats ayant reçu de la prégabaline pendant 4 semaines, une hypospermie épидидymaire s'est produite à une dose ≥ 500 mg/kg et une dégénérescence épithéliale spermatogène s'est produite à une dose de 1 250 mg/kg, avec une $ASC_{(0-24)}$ associée $\geq 1 690$ mcg•h/ml. Aucun changement similaire n'a été observé dans l'étude de 52 semaines à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les rats ayant reçu 50 mg/kg pendant 13 semaines, avec une $ASC_{(0-24)}$ associée aux deux sexes de 188 mcg•h/ml ; les effets à cette dose dans l'étude de 52 semaines étaient minimes.

Singes : Des écoulements nasaux et des fèces molles/diarrhées se sont produits chez des singes ayant reçu des doses orales répétées ≥ 100 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 13 semaines, avec une $ASC_{(0-24)}$ associée ≥ 398 mcg•h/ml. Une hypoactivité s'est produite à ≥ 500 mg/kg ; l' $ASC_{(0-24)}$ était d'au moins 974 mcg•h/ml. Des décès ont eu lieu dans les 3 jours suivant l'initiation du traitement chez les singes ayant reçu 500 mg/kg BID ou 1000/2000 mg/kg. Bien que les données toxicocinétiques ne soient pas disponibles pour tous ces singes, l' $ASC_{(0-24)}$ la plus faible chez un animal décédé était de 1640 mcg•h/ml. Les effets myocardiques observés chez les singes à ≥ 50 mg/kg dans des études de 4 semaines n'ont pas été observés dans les études subchroniques et chroniques et n'ont donc pas été considérés comme liés au médicament. Il n'y a eu aucun effet sur le gain de poids corporel, l'hématologie ou les paramètres de la moelle osseuse chez les singes ayant reçu de la prégabaline à une dose de 10 à 500 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 69 semaines. La numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes n'ont pas été affectées chez les singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant 69 semaines. Une dermatopathie de la queue a été observée chez les singes à ≥ 25 mg/kg. À l'exception de la dermatopathie de la queue, aucun effet significatif n'a été observé chez les singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant une période maximale de 69 semaines, avec des concentrations plasmatiques associées allant jusqu'à 76,2 mcg/ml. Sur la base des profils toxicocinétiques de 4 semaines et des échantillons prélevés en un seul point dans le temps au cours de la semaine 52, l' $ASC_{(0-24)}$ des deux sexes a été estimée à 1 040 mcg•h/ml.

L'étiologie de ces lésions cutanées observées chez les rats et les singes lors d'études toxicologiques à doses répétées est inconnue. La marge de sécurité pour les lésions dermatologiques est multipliée par deux à la dose maximale recommandée (DMR) chez les

humains de 600 mg/jour. Les dermatopathies les plus graves comportant une nécrose ont été associées à des expositions à la prégabaline (exprimées par des ASC plasmatiques) d'environ 3 à 8 fois celles observées chez les humains ayant reçu la DMR. Aucune augmentation de l'incidence des lésions cutanées n'a été observée dans les études cliniques.

Toxicité génétique

Le potentiel génotoxique de la prégabaline a été évalué au moyen d'une vaste batterie de tests. La prégabaline n'a pas eu d'effet mutagène sur les bactéries cultivées jusqu'à 5000 µg/boîte de Petri, avec ou sans l'activation métabolique assurée par le surnageant post-mitochondrial 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 allant jusqu'à 1600 µg/ml, avec ou sans activation métabolique. La prégabaline n'a pas induite la synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de souris B6C3F1 ou CD-1, ou encore de rats Wistar ayant reçu des doses orales uniques allant jusqu'à 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 des doses orales uniques allant jusqu'à 2000 mg/kg.

Ces résultats démontrent que la prégabaline n'est pas génotoxique *in vitro* ou *in vivo*.

Mutagenèse

La prégabaline n'est pas génotoxique sur la base des résultats d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*. La prégabaline n'était pas mutagène dans les bactéries ou les cellules de mammifères *in vitro*, n'était pas clastogène dans les systèmes de mammifères *in vitro* et *in vivo*, et n'a pas induit de synthèse d'ADN non programmée dans les hépatocytes de souris ou de rats.

Carcinogénèse

Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des tumeurs vasculaires malignes (angiosarcomes) a été observée chez deux souches de souris (B6C3F1 et CD-1) qui avaient reçu de la prégabaline à même leur nourriture (200, 1000 ou 5000 mg/kg) pendant 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 (DMR) de 600 mg/jour. La dose sans effet inducteur sur l'angiosarcome chez la souris n'a pas été établie. Au cours d'une étude approfondie menée sur des souris B6C3F1 femelles, un traitement chronique (24 mois) par prégabaline à la dose de 1 000 mg/kg a provoqué une élévation de la fréquence d'angiosarcome, conforme aux résultats des études antérieures, mais pas à des doses de 50 ou 200 mg/kg. L'arrêt du traitement après 12 mois à une dose de 1000 mg/kg n'a pas réduit de manière significative l'incidence de l'angiosarcome à 24 mois. Aucune preuve de cancérogénicité n'a été observée dans deux études menées sur des rats Wistar après l'administration à travers l'alimentation de prégabaline pendant deux ans à des doses (50, 150 ou 450 mg/kg chez les mâles et 100, 300 ou 900 mg/kg chez les femelles) qui étaient associées à des expositions plasmatiques chez les mâles et les femelles jusqu'à environ 14 et 24 fois, respectivement, l'exposition humaine à la DMR. L'importance clinique de cette observation chez les humains n'est pas connue.

Des lésions oculaires (caractérisées par une atrophie de la rétine [y compris la perte de cellules photoréceptrices] et/ou une inflammation/minéralisation de la cornée) ont été observées dans deux études de cancérogénicité à vie chez des rats Wistar. Ces résultats ont été observés à des expositions plasmatiques à la prégabaline (ASC) ≥ 2 fois supérieures à celles obtenues chez les humains recevant la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. La dose sans effet pour les lésions oculaires n'a pas été établie. Aucune lésion similaire n'a été observée dans les études de cancérogénicité à vie dans deux souches de souris ou chez des singes traités pendant 1 an. L'importance clinique de cette observation chez les rats n'est pas connue.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Bien que l'estrus et le diestrus aient été prolongés chez des rates exposées à des doses de 1250 et 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 à des rats mâles a entraîné une diminution réversible de la fertilité et de la motilité des spermatozoïdes à des expositions ≥ 27 fois supérieure à l'exposition moyenne chez les humains à la dose clinique maximale recommandée. Il n'y a eu aucun effet lié au médicament sur les paramètres des spermatozoïdes chez les singes traités pendant 69 semaines avec des expositions allant jusqu'à 8 fois l'exposition maximale chez les humains.

Dans un essai clinique à double insu et contrôlé par placebo pour évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 sujets masculins en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à une dose de 600 mg/jour. Après 3 mois de traitement (un cycle complet de spermatozoïdes), la différence entre les sujets traités par placebo et ceux traités par prégabaline en ce qui concerne le pourcentage moyen de spermatozoïdes ayant une mobilité normale était $< 4\%$, et aucun des deux groupes ne présentait un changement moyen par rapport au départ de plus de 2% . Les effets sur d'autres paramètres de reproduction chez l'homme n'ont pas été étudiés de manière adéquate (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La prégabaline a induit une toxicité maternelle dans les études sur le développement embryofœtal chez les rats à une dose ≥ 500 mg/kg et chez les lapins à une dose ≥ 250 mg/kg, ainsi qu'une toxicité fœtale chez les rats à une dose de 2500 mg/kg et chez les lapins à une dose de 1250 mg/kg. La prégabaline n'était pas tératogène chez les souris, les rats et les lapins à des expositions 31 à 77 fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Dans l'étude de toxicité prénatale - postnatale chez les rats, la prégabaline a induit une toxicité sur le développement de la progéniture des rats à des expositions ≥ 5 fois l'exposition moyenne chez les humains. Aucun effet ne s'est produit à des expositions deux fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La prégabaline est excrétée dans le lait des rates en lactation. En raison de l'exposition potentielle chez les nourrissons allaités, l'allaitement est déconseillé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

1. PrLYRICA®, Capsules, 25, 50, 75, 150, 225, 300 mg, numéro de contrôle de soumission 274588, Monographie du Produit, BGP Pharma ULC. (9 mai 2023).

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE

P^rBio-PREGABALIN

Capsules de Prégabaline,

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre **Bio-PREGABALIN** et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez avec votre professionnel de soins de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **Bio-PREGABALIN**.

Mises en garde et précautions sérieuses

La prise de Bio-PREGABALIN avec des médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues de la rue) peut provoquer une somnolence grave, une diminution de la conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

Dans quels cas Bio-PREGABALIN est-il utilisé ?

Bio-PREGABALIN est utilisé chez les adultes pour traiter la douleur causée par les atteintes nerveuses dues :

- Au diabète
- Au zona

Bio-PREGABALIN est également utilisé pour traiter la douleur associée à une condition appelée fibromyalgie (douleur généralisée).

Comment fonctionne Bio-PREGABALIN ?

Bio-PREGABALIN agit en diminuant le nombre de signaux nerveux dans le corps. Cela permet de calmer les cellules nerveuses trop sensibles, ce qui contribue au soulagement de la douleur.

Quels sont les ingrédients de Bio-PREGABALIN ?

Ingrédients médicinaux : Prégabaline

Ingrédients non médicinaux : Les ingrédients non médicinaux qui composent le noyau de la capsule sont l'amidon pré-gélatinisé et le talc.

L'enveloppe des capsules contient de la gélatine et du dioxyde de titane. De plus, l'enveloppe des capsules orange contiennent de l'oxyde de fer rouge.

Les inscriptions sur les capsules sont faites à l'encre noire, qui contient une solution d'ammoniaque, de l'oxyde de fer noir, de l'alcool butylique, de l'alcool déshydraté, de l'alcool isopropylique, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol, de la gomme-laque et de l'eau.

Bio-PREGABALIN est disponible dans les formes posologiques suivantes :

Bio-PREGABALIN (Prégabaline) Capsules

Page 69 de 74

Capsules : 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg et 300 mg.

Ne pas utiliser Bio-PREGABALIN si :

- Vous êtes allergique à la prégabaline, ou à l'un des autres composants contenus dans Bio-PREGABALIN.

Parlez avec votre professionnel de la santé avant d'utiliser Bio-PREGABALIN afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Informez-le de toutes vos maladies et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes de respiration ou une maladie respiratoire.
- êtes enceinte, prévoyez de devenir enceinte, ou pensez que vous pourriez être enceinte.
- allaitez. Bio-PREGABALIN passe dans le lait maternel et on ne sait pas si cela peut nuire à votre bébé. Vous devez discuter avec votre médecin afin de savoir si vous devriez prendre Bio-PREGABALIN ou allaiter, car vous ne devez pas faire les deux.
- avez déjà eu une réaction allergique à un autre médicament.
- avez des antécédents de maladie cardiaque ou d'insuffisance cardiaque.
- avez des antécédents de problèmes du tractus gastro-intestinal inférieur (p.ex., constipation, intestin bloqué ou paralysé), ou si vous prenez un quelconque médicament qui pourrait provoquer une constipation.
- avez des antécédents de dépendance ou de toxicomanie.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Grossesse : Bio-PREGABALIN ne doit pas être pris pendant la grossesse. Dites **immédiatement** à votre professionnel de la santé si vous tombez enceinte pendant que vous prenez Bio-PREGABALIN. Si vous prenez Bio-PREGABALIN et que vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Si vous prenez Bio-PREGABALIN au cours du premier trimestre de votre grossesse, le médicament peut provoquer des malformations congénitales majeures chez votre enfant à naître.

Registre des femmes enceintes : Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez Bio-PREGABALIN, demandez à votre professionnel de la santé de vous inscrire au registre des femmes enceintes North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous inscrire à ce registre en appelant le 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des informations sur l'innocuité des médicaments anticonvulsivants pendant la grossesse. Vous pouvez obtenir des informations sur le registre en visitant le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Problèmes oculaires : Dites immédiatement à votre professionnel de la santé si présentez un quelconque changement dans votre vision pendant que vous prenez Bio-PREGABALIN. Si vous avez déjà des problèmes oculaires, votre professionnel de la santé peut vous recommander des examens oculaires plus fréquents.

Arrêt du médicament : N'arrêtez PAS de prendre Bio-PREGABALIN sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de votre traitement peut entraîner des effets secondaires indésirables. Si vous avez des préoccupations concernant votre traitement, parlez avec votre professionnel de la santé.

Conduite et utilisation de machines : Bio-PREGABALIN peut provoquer des étourdissements et une somnolence. Attendez de savoir comment Bio-PREGABALIN vous affecte avant d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Bio-PREGABALIN :

- Alcool
- Opioïdes
- Benzodiazépines
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la rosiglitazone et la pioglitazone

Comment prendre Bio-PREGABALIN :

- Prenez Bio-PREGABALIN exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- N'arrêtez PAS soudainement de prendre Bio-PREGABALIN, car vous pourriez avoir des effets secondaires indésirables. Si vous avez des préoccupations concernant votre traitement, parlez-en d'abord avec votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre Bio-PREGABALIN avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé a déterminé la meilleure dose pour vous et vous indiquera la quantité à prendre et quand il faut la prendre.

Surdosage :

Si vous pensez que vous avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris une quantité trop importante de Bio-PREGABALIN contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose pendant quelques heures, prenez-la dès que vous vous en souvenez. S'il est presque temps pour votre prochaine dose, ne prenez PAS les capsules oubliées. Attendez et reprenez simplement votre traitement par Bio-PREGABALIN lors de la prochaine dose prévue.

Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de Bio-PREGABALIN ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lorsque vous prenez Bio-PREGABALIN. Si vous présentez un effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables peuvent comprendre :

- Étourdissements
- Somnolence
- Mal de tête
- Nausées

- Sécheresse buccale
- Augmentation de la toux
- Gain de poids
- Difficultés de concentration
- Oubli
- Manque d'énergie
- Faiblesse musculaire
- Constipation ; discutez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous commencez à utiliser Bio-PREGABALIN.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Parlez avec votre professionnel de la santé		Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT			
Vision trouble		✓	
PEU FRÉQUENT			
Œdème gonflement inhabituel des bras, des mains, des jambes, des pieds et des chevilles, du visage ou des voies respiratoires		✓	
Œdème de Quincke : enflure du visage, de la bouche, des lèvres, des gencives, du cou ou de la gorge, difficultés respiratoires, diarrhée, nausées ou vomissements			✓
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante ; nausées et vomissements ; urticaire ou éruption cutanée ; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Diminution de la quantité d'urine		✓	
Idées ou actions suicidaires		✓	
RARE			

Insuffisance rénale : confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, diminution de la quantité d'urine, gain de poids			
TRÈS RARE			
Convulsions (crises) : tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience.			✓
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation d'avoir la grippe, cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, moins d'urine			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet indésirable incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitez la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- appelez gratuitement le 1-866-234-2345 .

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à température ambiante (15°C à 30°C) dans l'emballage d'origine. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez plus d'informations au sujet de Bio-PREGABALIN :

- Parlez avec votre professionnel de la santé
 - Trouver la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou en contactant Biomed Pharma.

Cette notice a été préparée par

Biomed Pharma
info@biomed-pharma.ca
+1 (888) 731-6703

Préparé le : 6 septembre 2023