

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

PrTARO-PREGABALIN

Capsules de prégabaline

Capsules de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg et 300 mg, destinées à la voie orale

Analgésique

Sun Pharma Canada Inc.,
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :
Le 15 février 2013

Date de révision :
21 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 271768

Taro-Pregabalin (capsules de prégabaline)

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et risque d'abus ou de mésusage 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	08/2023
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	22
7.1.1 Grossesse.....	23
7.1.2 Allaitement	24
7.1.3 Enfants.....	25
7.1.4 Personnes âgées.....	25
8 EFFETS INDÉSIRABLES	25
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	25
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)	37
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	42
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	42
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	46
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	46
9.4 Interactions médicament-médicament	46
9.5 Interactions médicament-aliments	48
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	48
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	48
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	48
10.1 Mode d'action	48
10.2 Pharmacodynamie.....	48
10.3 Pharmacocinétique	49

11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	52
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	52
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		53
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	53
14	ESSAIS CLINIQUES	54
14.1	Essais cliniques, par indication	54
	Fibromyalgie	61
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	65
15	MICROBIOLOGIE	67
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	67
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	72
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		73

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes

Taro-Pregabalin (capsules de prégabaline) est indiqué pour le traitement de la douleur neuropathique associée :

- à la neuropathie diabétique périphérique;
- aux névralgies postzostériennes;
- aux lésions de la moelle épinière.

Taro-Pregabalin est indiqué pour le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie.

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de la prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Taro-Pregabalin est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des composants, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Dépression respiratoire menaçant le pronostic vital

L'utilisation concomitante de Taro-Pregabalin et d'opioïdes peut entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope ainsi que la mort.

- La posologie et la durée du traitement doivent se limiter au minimum requis.
- *Surveillez les signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez le patient.*

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Si le traitement par Taro-Pregabalin doit être interrompu, on recommande, conformément à la pratique clinique actuelle, d'y mettre fin graduellement, sur une période d'au moins 1 semaine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Interruption brusque ou rapide du traitement](#)).

Insuffisance rénale

La prégabaline est éliminée de la grande circulation principalement par voie rénale sous forme inchangée. Chez certains patients âgés, ainsi que chez ceux qui ont des antécédents médicaux d'insuffisance rénale importante, la posologie quotidienne doit être réduite 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

Adultes

Douleur neuropathique secondaire à la neuropathie diabétique périphérique

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

En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose (voir, [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableau 2](#) et [Tableau 6](#)). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de

telles doses n'ayant pas été évaluées.

Douleur neuropathique secondaire aux névralgies postzostériennes

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

En présence de douleurs intenses et tenaces, si le patient tolère bien la dose quotidienne de 300 mg, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (300 mg, 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour ne s'est pas révélée significativement plus efficace durant les essais cliniques, tandis que les fréquences d'effets indésirables et d'abandons ont augmenté de façon marquée chez les patients qui recevaient une telle dose (voir, [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 4 et Tableau 7](#)). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

Douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière

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

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

Douleur associée à la fibromyalgie

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

Chez les patients qui éprouvent une douleur importante et soutenue et qui tolèrent bien 300 mg de prégabaline par jour, on peut faire l'essai de la dose quotidienne maximale de 600 mg (300 mg 2 f.p.j.). Toutefois, au cours des essais cliniques sur la fibromyalgie, l'administration de 600 mg/jour n'a pas apporté de bienfaits additionnels; en outre, les patients

traités ont subi un taux significativement plus élevé d'effets indésirables et ont mis fin à leur participation plus souvent (voir, [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Tableau 8](#) et [Tableau 11](#)). Compte tenu de la hausse des effets indésirables avec la dose, la décision d'administrer des doses de plus 450 mg/jour revient au médecin traitant qui doit tenir compte du contexte clinique. On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour, de telles doses n'ayant pas été évaluées.

Ajustement de la posologie selon la fonction rénale

La prégabaline est excrétée principalement par voie rénale. Il faut donc modifier la dose en présence d'un ralentissement de la fonction rénale. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. Par conséquent, le réglage de la dose doit se fonder sur la clairance de la créatinine (CL_{Cr}), comme on l'indique dans le [tableau 1](#).

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

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{Poids (kg)}}{72 \times \text{Créatinine sérique (} \frac{\text{mg}}{\text{dL}} \text{)}} \times (0,85 \text{ pour les femmes})$$

L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. Chez les patients dialysés, il convient de régler la dose quotidienne de prégabaline d'après la fonction rénale. Il faut, de plus, administrer une dose supplémentaire immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures (voir [Tableau 1](#)).

Tableau 1 – Ajustement posologique de la prégabaline d'après la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL _{Cr}) (mL/min)	Dose quotidienne totale de prégabaline (mg/jour) ^a				Fréquence d'administration
	Escalade posologique recommandée*				
	Dose de départ	jusqu'à		Dose quotidienne maximale	
≥ 60	150	300	450	600	2 ou 3 f.p.j.
de 30 à 60	75	150	225	300	2 ou 3 f.p.j.
de 15 à 30	de 25 à 50	75	100-150	150	1 ou 2 f.p.j.
< 15	25	25-50	50-75	75	1 f.p.j.
Dose supplémentaire consécutive à l'hémodialyse (mg) ^b					
Patients recevant 25 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 25 ou de 50 mg					
Patients recevant 25 à 50 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 50 ou de 75 mg					
Patients recevant 50 à 75 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 75 ou de 100 mg					
Patients recevant 75 mg, 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 100 ou de 150 mg					

* Selon la réponse et la tolérance du patient.

^a Il faut diviser la dose quotidienne totale (mg/jour) par la fréquence d'administration pour obtenir la dose par prise.

^bAdministration de la dose supplémentaire en une seule prise.

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

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

4.4 Administration

Taro-Pregabalin s'administre par voie orale, avec ou sans aliments (voir [9.5 Interactions médicament-aliments](#)).

5 SURDOSAGE

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

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

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

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

Traitement ou prise en charge des cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prégabaline. Le cas échéant, on peut tenter d'éliminer le médicament non absorbé par vomissement provoqué ou lavage gastrique, en prenant les mesures habituelles pour assurer la perméabilité des voies aériennes. Les soins de soutien

généraux sont indiqués, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état du patient. On doit communiquer avec un centre antipoison accrédité pour obtenir l'information la plus récente concernant la prise en charge des cas de surdosage de prégabaline.

Hémodialyse

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules / 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg et 300 mg	Mannitol et talc. Les enveloppes des capsules contiennent de la gélatine et du dioxyde de titane. De plus, les enveloppes des capsules contiennent de l'oxyde de fer rouge et du laurylsulfate de sodium. Les marques sur les capsules sont à l'encre noire qui contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme-laque.

Formes pharmaceutiques et conditionnement

Taro-Pregabalin (prégabaline) est présenté sous forme de capsules de gélatine dure renfermant 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg ou 300 mg de prégabaline.

Capsules de 25 mg : capsules de gélatine dure de taille « 4 » avec un capuchon blanc opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » sur le capuchon et « PG25 » sur le corps contenant de la poudre blanche à blanc cassé

Taro-Pregabalin (capsules de prégabaline)

Capsules de 50 mg : capsules de gélatine dure de taille « 2 » avec un capuchon blanc opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » avec une bande sur le capuchon et « PG50 » avec une bande sur le corps contenant de la poudre blanche à blanc cassé.

Capsules de 75 mg : capsules de gélatine dure de taille « 4 » avec un capuchon rouge opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » sur le capuchon et « PG75 » sur le corps contenant une poudre blanche à blanc cassé.

Capsules de 150 mg : capsules de gélatine dure de taille « 2 » avec un capuchon blanc opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » sur le capuchon et « PG150 » sur le corps contenant une poudre blanche à blanc cassé.

Capsules de 225 mg : capsules de gélatine dure de taille « 1 » avec un capuchon rouge opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » sur le capuchon et « PG225 » sur le corps contenant une poudre blanche à blanc cassé.

Capsules de 300 mg : capsules de gélatine dure de taille « 0 » avec un capuchon rouge opaque et un corps blanc opaque portant l'inscription « rbx » sur le capuchon et « PG300 » sur le corps contenant une poudre blanche à blanc cassé.

Conditionnement

Capsules sont offertes en flacons HDPE de 60, 100 et 500

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

- **Œdème périphérique**

Les capsules de prégabaline peuvent causer de l'œdème périphérique. Durant les essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, 9 % des sujets ayant reçu la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo ont présenté un œdème périphérique; de plus, 0,7 % des sujets sous prégabaline et 0,3 % des sujets sous placebo ont dû interrompre leur participation à cause de cet effet (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Œdème périphérique](#)).

Durant les essais comparatifs d'une durée allant jusqu'à 13 semaines et portant sur des patients exempts de maladie cardiaque ou de maladie vasculaire périphérique

cliniquement significative, on n'a pas relevé de lien apparent entre l'œdème périphérique et des complications cardiovasculaires comme l'hypertension et l'insuffisance cardiaque. Durant ces essais, l'œdème périphérique n'a été associé à aucune variation des résultats des épreuves de laboratoire évocatrice d'une détérioration de la fonction rénale ou hépatique.

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

- **Interruption brusque ou rapide du traitement**

Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement](#)).

Des cas de convulsions, incluant l'état de mal épileptique et le grand mal, ont été signalés chez des patients non épileptiques pendant le traitement par la prégabaline en capsules ou après une brusque interruption de celui-ci (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

- **Encéphalopathie**

De graves cas d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de précipiter une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients

ayant des antécédents de néphropathie ou d'hépatopathie. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été signalés durant le traitement par les capsules de prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Taro-Pregabalin à des personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge ou à des patients souffrant de néphropathie ou présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Conseils aux patients

Le médecin qui prescrit Taro-Pregabalin doit donner les renseignements suivants aux patients :

- 1. Œdème de Quincke :** Les patients doivent être informés du fait que Taro-Pregabalin peut causer un œdème de Quincke, avec enflure du visage, de la bouche (lèvres, gencives, langue) et du cou (larynx et pharynx) susceptible d'entraîner une insuffisance respiratoire menaçant le pronostic vital. Indiquer aux patients d'interrompre la prise de Taro-Pregabalin si de tels symptômes se manifestent, et d'obtenir immédiatement des soins médicaux.
- 2. Hypersensibilité :** Les patients doivent être informés du fait que Taro-Pregabalin a été associé à des réactions d'hypersensibilité telles que la respiration sifflante, la dyspnée, des éruptions cutanées, l'urticaire et la formation de cloques. Indiquer aux patients d'interrompre la prise de Taro-Pregabalin si de tels symptômes se manifestent, et d'obtenir immédiatement des soins médicaux.
- 3. Idéation et comportement suicidaires :** On doit avertir le patient, sa famille et le personnel soignant de rester vigilants quant aux signes d'idéation et de comportements suicidaires, et les inciter à signaler au professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment perturbants survenant au cours du traitement.
- 4. Étourdissements et somnolence :** Il faut avertir les patients que la prise de Taro-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 :** Il faut avertir les patients que Taro-Pregabalin peut causer de l'œdème et un gain de poids. Il faut aussi les informer que l'emploi concomitant de Teva-Pregabalin et d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones peut se traduire par une intensification de l'œdème et du gain pondéral. Chez les patients atteints d'une maladie cardiaque, l'association de ces produits peut accroître le risque d'insuffisance cardiaque.

- 6. Arrêt brutal ou rapide:** Taro-Pregabalin comme il leur a été prescrit. L'interruption subite ou rapide du traitement peut causer de l'insomnie, des nausées, des céphalées, de l'anxiété, de l'hyperhidrose ou de la diarrhée.
- 7. Troubles visuels :** Il faut avertir les patients que Taro-Pregabalin peut causer des troubles visuels. Il convient d'informer les patients de prévenir leur médecin en cas d'altération de la vue (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques](#)).
- 8. Douleur, sensibilité et faiblesse musculaires :** Il faut avertir les patients de rapporter sans délai toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, surtout si ces symptômes s'accompagnent de malaises ou de fièvre.
- 9. Emploi concomitant de dépresseurs du SNC et d'alcool :** Il faut avertir les patients qui doivent recevoir un dépresseur du SNC (p. ex. opiacé ou benzodiazépine) en même temps que Taro-Pregabalin de la possibilité que les effets indésirables touchant le SNC, comme la somnolence, soient encore plus marqués.

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

Il faut conseiller aux patients d'éviter de consommer des boissons alcoolisées pendant le traitement par Taro-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 indiquer aux patientes d'avertir leur médecin si elles deviennent enceintes ou prévoient le devenir durant le traitement, ou si elles allaitent ou prévoient allaiter durant le traitement.

Les patientes qui deviennent enceintes doivent être incitées à s'inscrire au registre nord-américain des patientes enceintes sous traitement antiépileptique (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* [NAAED]), lequel registre sert à recueillir des informations sur l'innocuité des anticonvulsivants que les femmes peuvent prendre durant leur grossesse, afin de traiter diverses affections telles que l'épilepsie, les troubles de l'humeur et la douleur chronique. Pour s'inscrire, les patientes n'ont qu'à composer le numéro sans frais 1-888-233-2334. Le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> fournit également des renseignements sur le registre (voir [7.1.1 Grossesse](#)).

- 11. Études de reproduction chez des animaux mâles :** Les hommes qui prennent Teva-Pregabalin et qui prévoient devenir pères doivent être informés des risques d'effets tératogènes d'origine paternelle. Durant les études précliniques menées chez le rat, la prégabaline a été associée à une hausse du risque de tératogénicité d'origine paternelle

(voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes](#)). La portée clinique de cette observation n'est pas claire.

- 12. Peau :** Il faut aviser les patients diabétiques de porter une attention particulière à l'état de leur peau durant le traitement par Taro-Pregabalin. Des ulcères cutanés sont apparus chez certains animaux qui recevaient de la prégabaline, mais on n'a pas observé d'augmentation de la fréquence des lésions cutanées en association avec l'emploi de Taro-Pregabalin dans les essais cliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité aiguë et chronique](#)).

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

Carcinogénèse et mutagenèse

- **Potentiel tumorigène**

Au cours des études précliniques standard *in vivo* portant sur le pouvoir carcinogène à vie de la prégabaline, on a observé une fréquence élevée d'hémangiosarcomes chez deux différentes souches de souris (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ne connaît pas la portée clinique de cette observation. L'expérience clinique acquise durant les études de précommercialisation n'offre aucun moyen direct d'évaluer le potentiel tumorigène de la prégabaline chez l'être humain.

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

Appareil cardiovasculaire

- **Insuffisance cardiaque congestive**

Durant les études cliniques comparatives, les cas rapportés d'insuffisance cardiaque congestive ont été peu fréquents (de 0,1 à 1 %; voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques \(< 2 %\)](#)).

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés après la commercialisation du produit chez quelques patients traités par la prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). Même si ces réactions indésirables ont

été observées principalement durant un traitement par la prégabaline pour une douleur neuropathique chez des patients âgés dont la santé cardiovasculaire était déjà compromise, certains cas se sont produits chez des patients n'ayant pas d'œdème, selon les rapports, ou n'ayant aucun antécédent de maladie cardiovasculaire. La prégabaline doit être prescrite avec prudence à ces patients. L'arrêt du traitement par la prégabaline peut mettre fin à cette réaction.

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

Dépendance et risque d'abus ou de mésusage

Des cas de mésusage, d'abus et de dépendance ont été signalés. Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on prescrit de la prégabaline à des patients qui ont des antécédents d'abus de substances et surveiller les symptômes de mésusage, d'abus et de dépendance (des cas d'apparition de tolérance, d'escalade de doses et de comportement visant à se procurer le médicament ont été signalés).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Les patients doivent être avertis de ne pas conduire ou de faire fonctionner des machines complexes, ni d'effectuer des activités dangereuses jusqu'à que leur expérience de la prégabaline soit suffisante pour leur permettre de savoir si ce médicament perturbe ou non leurs capacités mentales et/ou motrices (voir [RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS](#)).

Système endocrinien et métabolisme

- **Gain pondéral**

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

Le gain de poids associé à la prégabaline était fonction de la dose et de la durée d'exposition. Le gain de poids associé à la prégabaline ne semblait pas être lié à l'indice

de masse corporelle (IMC) initial, pas plus qu'au sexe ou à l'âge du patient. Il ne se limitait pas non plus aux patients œdémateux et n'était pas nécessairement dû à des événements liés à l'œdème (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème périphérique](#)).

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

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

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

Même si les effets du gain pondéral lié à la prégabaline sur l'équilibre de la glycémie n'ont pas fait l'objet d'une évaluation systématique, il semble que la prégabaline n'a pas eu d'influence défavorable à ce chapitre (d'après le taux d'HbA_{1c}) au cours des essais cliniques comparatifs sans insu de plus longue durée menés chez des patients diabétiques.

- **Troubles gastro-intestinaux**

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

La prudence s'impose lorsque Taro-Pregabalin est administré en concomitance avec un analgésique opioïde. De plus, des mesures visant à prévenir la constipation peuvent être envisagées, surtout chez les femmes et les personnes âgées, qui peuvent être exposées à un plus grand risque de manifestations touchant le tube digestif inférieur (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Hématologie

- **Modification des paramètres biologiques, baisse de la numération plaquettaire** Le traitement par la prégabaline a été associé à une baisse de la numération plaquettaire. La plus importante baisse s'est établie en moyenne à $20 \times 10^3/\text{mL}$ chez les sujets traités, comparativement à $11 \times 10^3/\text{mL}$ chez les patients témoins. Selon la base de données globale où sont versés les résultats des essais comparatifs, une baisse de la numération plaquettaire pouvant avoir une portée clinique significative (correspondant à un chiffre de 20 % inférieur à la valeur de départ et inférieur à $150 \times 10^3/\text{mL}$) est survenue chez 2 % des sujets témoins et chez 3 % des patients ayant reçu la prégabaline.

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

Système immunitaire

- **Œdème de Quincke**

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients (dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation) qui commençaient à prendre les capsules de prégabaline ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou depuis un certain temps. Les symptômes observés ont été l'œdème de la face, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge, du larynx et des voies respiratoires supérieures. On a aussi signalé des cas d'œdème angioneurotique potentiellement mortel accompagné de difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement d'urgence. Certains de ces patients n'avaient jamais signalé d'antécédent d'œdème angioneurotique. Il faut interrompre immédiatement le traitement par Taro-Pregabalin chez les patients qui présentent ces symptômes. Durant les études cliniques de précommercialisation sur la prégabaline, l'œdème angioneurotique a été signalé dans de rares cas (voir [8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques \(< 2 %\)](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

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

- **Hypersensibilité**

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de réactions d'hypersensibilité ont été signalés (p. ex. rougeur de la peau, formation de vésicules, urticaire, éruption cutanée, dyspnée et respiration sifflante). Si de tels symptômes surviennent, il faut interrompre

immédiatement le traitement par la prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par Taro-Pregabalin (prégabaline) à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Appareil locomoteur

- **Élévation du taux de créatine kinase**

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

Neurologie

- **Dépression respiratoire**

La prégabaline a été associée à une dépression du système nerveux central (SNC) comprenant sédation, somnolence et perte de conscience, ainsi qu'à de graves cas de dépression respiratoire. Le risque que de tels effets secondaires graves se manifestent est plus élevé chez les patients dont la fonction respiratoire est compromise, chez ceux qui souffrent de maladie respiratoire ou neurologique ainsi que chez les personnes âgées. L'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et de prégabaline est également un facteur de contribution.

- **Utilisation en concomitance avec des opioïdes**

Le risque de dépression respiratoire impose que l'on fasse preuve de prudence si l'on prescrit Taro-Pregabalin en concomitance avec des opioïdes. L'utilisation concomitante

d'opioïdes et de Taro-Pregabalin accentue le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Dans une étude observationnelle portant sur des utilisateurs d'opioïdes, le risque de décès lié aux opioïdes était plus élevé chez ceux qui avaient pris de la prégabaline en concomitance avec un opioïde que chez les utilisateurs qui n'avaient pris que des opioïdes (rapport de cotes ajusté : 1,68; IC₉₅ %: 1,19 – 2,36).

Les signes et symptômes de dépression respiratoire doivent être surveillés de près chez les patients qui ont besoin de recevoir des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC en concomitance avec la prégabaline, et la dose de celle-ci, ou des opioïdes, doit être réduite en conséquence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils aux patients](#)).

- **Étourdissements et somnolence**

Taro-Pregabalin peut causer des étourdissements et de la somnolence. Au cours des études comparatives ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, les étourdissements ont touché 32 % et 8 % respectivement des patients traités et des témoins placebos, tandis que la somnolence est survenue chez respectivement 17 % et 4 % des patients traités et des témoins. Ces effets sont apparus peu de temps après la mise en route du traitement, et ils étaient généralement plus fréquents après la prise de doses plus élevées. Les étourdissements et la somnolence ont respectivement amené 5 % (0,5 % des témoins) et 3 % (0,1 % des témoins) des patients traités par la prégabaline à se retirer des études. Parmi les sujets sous prégabaline qui sont restés malgré les étourdissements et la somnolence, ces effets ont persisté jusqu'à la fin du traitement dans 35 % et 49 % des cas, respectivement (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Tableaux 3, 5 et 12](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

- **Effets ophtalmologiques**

Durant les études comparatives, l'emploi de la prégabaline a causé des effets indésirables d'ordre oculaire comme la vision trouble (amblyopie) (6 % pour la prégabaline et 2 % pour le placebo) et la diplopie (2 % pour la prégabaline et 0,5 % pour le placebo). Environ 1 % des patients ont abandonné le traitement par la prégabaline en raison de perturbations visuelles (principalement une vision trouble). Chez les patients qui ont poursuivi le traitement, la vision trouble a cédé spontanément dans environ la moitié des cas (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

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

reçu le placebo. Des perturbations du champ visuel ont été décelées chez 13 % et 12 %, respectivement, des patients traités et témoins. Des modifications du fond de l'œil ont été observées chez 2 % des patients sous prégabaline et 2 % des patients sous placebo. La portée clinique de ces observations est encore inconnue.

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

Fonction psychique

- **Comportement et idéation suicidaires**

Certains comptes rendus de pharmacovigilance font état de manifestations de type suicidaire (suicide réussi, tentative de suicide et idéation suicidaire) chez des patients traités par les capsules de prégabaline pour diverses indications telles que la douleur neuropathique, la fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme qui en serait à l'origine est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idéation ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit inciter les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment perturbants survenant en cours de traitement (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Fonction rénale

- **Insuffisance rénale**

Dans les essais cliniques portant sur différentes indications et dans la base de données de pharmacovigilance, on trouve des cas de patients, ayant ou non des antécédents, qui ont présenté une insuffisance rénale pendant qu'ils recevaient de la prégabaline en monothérapie ou en association avec un autre médicament. Il faut alors envisager d'interrompre le traitement par la prégabaline, car cet effet s'est révélé réversible dans certains cas.

La prégabaline doit être prescrite avec prudence aux personnes âgées et aux personnes présentant une atteinte rénale, peu importe le degré (voir 7.1 Cas particuliers, Fonction rénale; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interruption brusque ou rapide du traitement](#); [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Atteinte à la fertilité masculine

Données précliniques

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

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

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

Données chez l'être humain

Durant une étude clinique comparative avec placebo menée à double insu et visant à évaluer les effets de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à raison de 600 mg/jour pendant 3 mois (durée du cycle de spermatogenèse). D'après les résultats de l'analyse du sperme, la prégabaline n'a pas eu d'effets nocifs significatifs sur la fonction reproductrice des hommes en bonne santé, comparativement au placebo (n = 16). Cependant, à cause de

la petite taille de l'échantillon et de la brièveté de l'exposition à la prégabaline (seulement un cycle de spermatogenèse), on ne peut pas tirer de conclusion sur les effets que pourrait avoir sur la reproduction une exposition de longue durée à la prégabaline. Aucune étude bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la fonction reproductive chez l'homme.

- **Risque tératogène**

La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Elle a toutefois entraîné des manifestations de toxicité fœtale chez le rat et le lapin exposés à une dose de prégabaline correspondant à au moins 39 fois l'exposition moyenne chez l'être humain traité à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour (ASC₀₋₂₄ : 123 mcg•h/mL). Durant une étude de toxicité prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a eu des effets toxiques sur le développement des petits après une exposition au moins 5 fois plus importante que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain. Aucun effet n'a été observé sur le développement après une exposition 2 fois plus élevée que l'exposition maximale recommandée chez l'être humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Peau

- **Réactions cutanées graves**

De très rares cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliative, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe) ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par la prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). En raison du fait que ce ne sont pas tous les patients qui signalent un effet indésirable, il est généralement admis que les taux de déclaration après la commercialisation des produits sont des sous-estimations. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Par conséquent, dans la plupart de ces cas, il n'a pas été possible d'établir avec certitude un lien de causalité entre ces effets et la prise des capsules de prégabaline. Les patients doivent être avertis de cesser de prendre la prégabaline et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste.

7.1 Cas particuliers

- **Fonction rénale**

On a rapporté des cas d'insuffisance rénale durant un traitement par la prégabaline seule ou en association avec d'autres médicaments chez des patients avec ou sans antécédents. Dans certains cas, l'arrêt de la prégabaline a corrigé la situation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 8.5 Effets indésirables signalés après la](#)

[commercialisation du produit](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Comme la prégabaline est éliminée principalement par les reins, la dose doit être réglée en conséquence tant chez les patients âgés que chez les patients en insuffisance rénale (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Ajustement de la dose en cas d'insuffisance rénale**

Chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale notable, on doit réduire la dose quotidienne en conséquence (voir [Tableau 1](#) sous [4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1.1 Grossesse

La prégabaline ne doit être employée durant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent nettement sur les risques auxquels le fœtus est exposé. L'utilisation de la prégabaline doit être réévaluée avec soin chez la femme qui décide de devenir enceinte pendant la prise de ce produit. Si l'on juge que l'administration de prégabaline pendant la grossesse est nécessaire, on doit alors administrer la plus petite dose thérapeutique possible. Les femmes nubiles doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par les capsules de prégabaline.

Malformations congénitales majeures

Taro-Pregabalin capsules de prégabaline durant le premier trimestre de la grossesse peut causer des malformations congénitales majeures chez le futur enfant.

Les données d'une étude observationnelle réalisée dans un pays nordique et portant sur plus de 2700 grossesses comprenant une exposition aux capsules de prégabaline au cours du premier trimestre montrent une prévalence de malformations congénitales majeures (MCM) plus élevée chez les enfants (vivants ou mort-nés) ayant été exposés aux capsules de prégabaline que chez ceux qui n'y ont pas été exposés (5,9 % contre 4,1 %).

Dans cette étude, le risque de MCM était légèrement plus élevé chez les enfants ayant été exposés aux capsules de prégabaline au cours du premier trimestre de grossesse que chez ceux qui n'y avaient pas été exposés (prévalence relative ajustée [IC₉₅%] : 1,14 [0,96 – 1,35]).

Une analyse des malformations spécifiques a montré que le risque de malformation est plus élevé dans les structures suivantes : système nerveux, yeux, palais (fentes palatines), organes génito-urinaires. Le nombre de cas était cependant faible et les estimations, imprécises.

Naissance et neurodéveloppement postnatal

La prévalence de mortalité et d'enfants de petit poids pour l'âge gestationnel observée dans l'étude susmentionnée était significativement plus élevée dans la population ayant été exposée aux capsules de prégabaline que dans la population non exposée (prévalence relative ajustée [IC₉₅%] : 1,72 [1,02 – 2,91] et 1,21 [1,01 – 1,44] respectivement).

Faible poids de naissance, naissance prématurée, score d'Apgar faible et microencéphalie n'ont donné lieu à aucune observation statistiquement significative.

Registre des grossesses

Les patientes qui deviennent enceintes doivent être incitées à s'inscrire au registre nord-américain des patientes enceintes sous traitement antiépileptique (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* [NAAED]), lequel registre sert à recueillir des informations sur l'innocuité des anticonvulsivants que les femmes peuvent prendre durant leur grossesse, afin de traiter diverses affections telles que l'épilepsie, les troubles de l'humeur et la douleur chronique. Le principal objectif du registre est de déterminer la fréquence des malformations majeures — p. ex. anomalies cardiaques, spina bifida et fente palatine — chez les nourrissons ayant été exposés à des anticonvulsivants durant la grossesse. Pour s'inscrire, les patientes n'ont qu'à composer le numéro sans frais 1-888-233-2334. Le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> fournit également des renseignements sur le registre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conseils aux patients](#)).

Travail et accouchement

On ne connaît pas les effets de la prégabaline sur le travail et l'accouchement. Durant l'étude prénatale et postnatale menée sur le rat, la prégabaline a prolongé la gestation et provoqué la dystocie après une exposition au moins 47 fois plus importante que l'exposition moyenne chez l'être humain (ASC_[0-24] : 123 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 maternel. Étant donné que l'on n'a pas établi l'innocuité de la prégabaline chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé durant l'emploi de ce médicament. Il faut donc choisir entre l'allaitement et le traitement par la prégabaline, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des effets bénéfiques du traitement pour la mère (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il faut avertir les patientes d'informer leur médecin si elles allaitent.

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline n'ayant pas été établies chez les enfants (de moins de 18 ans), l'utilisation de ce médicament n'est pas indiquée dans cette population de patients.

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

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

Dans le cadre d'une étude comparative sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière, 137 patients ont été répartis aléatoirement dans deux groupes de traitement, l'un devant recevoir un placebo (n = 67), l'autre, de la prégabaline (n = 70) à des doses croissantes (150 à 600 mg/jour). Cette étude comparative a été suivie d'un essai ouvert

au cours duquel 103 patients ont reçu de la prégabaline (150 à 600 mg/jour). La durée médiane du traitement au cours des phases à double insu et ouverte pour les sujets ayant poursuivi leur traitement dans le cadre de l'essai de prolongation a été de 608 jours (plage de 14 à 1248 jours). Lors de la phase ouverte, 69 sujets (67 %) ont reçu de la prégabaline pendant au moins 1 an, et 31 (30,1 %) en ont reçu pendant au moins 2 ans.

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

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

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

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

Durant les études comparatives de précommercialisation portant sur la douleur neuropathique, la fréquence d'abandons motivés par des effets indésirables s'est élevée à 11 % dans le cas de la prégabaline et à 5 % dans celui du placebo. Les motifs d'abandon invoqués le plus souvent (≥ 2 %) dans les groupes traités par la prégabaline étaient les étourdissements et la somnolence. Les autres effets indésirables ayant mené à l'abandon plus souvent dans les groupes traités par la prégabaline que dans les groupes témoins étaient la confusion (1 %) ainsi que l'asthénie, l'œdème périphérique et l'ataxie (< 1 % pour chacun de ces effets).

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

Dans les résumés, on a réparti les effets recensés par les investigateurs en diverses catégories condensées et normalisées suivant le dictionnaire COSTART IV. Le prescripteur doit être conscient qu'il ne peut se fier aux données des tableaux 2 à 9 pour prévoir la fréquence des effets indésirables dans sa pratique habituelle, où les caractéristiques des patients et d'autres facteurs peuvent différer de ceux qu'on observait durant les études cliniques. De même, on ne peut pas comparer directement les fréquences indiquées aux résultats d'autres essais cliniques portant sur des indications ou des traitements différents ou réunissant des investigateurs différents. Un coup d'œil aux tableaux permet toutefois au prescripteur d'estimer la

contribution relative du médicament et des facteurs extérieurs à la fréquence d'effets indésirables relevée dans la population étudiée.

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

Neuropathie diabétique périphérique

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

Tableau 2 – Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur la douleur due à la neuropathie diabétique périphérique (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Ensemble de l'organisme					
Infection	6,1	3,9	7,5	8,4	4,6
Asthénie	2,4	3,9	1,9	4,4	7,3
Douleur	3,9	5,2	4,2	2,5	4,9
Lésion accidentelle	2,8	5,2	2,4	2,2	5,7
Dorsalgie	0,4	0,0	2,4	1,2	1,9
Douleur thoracique	1,1	3,9	1,4	1,2	1,6
Œdème de la face	0,4	0,0	0,9	0,9	2,2
Appareil digestif					
Sécheresse buccale	1,1	2,6	1,9	4,7	6,5
Constipation	1,5	0,0	2,4	3,7	6,0
Diarrhée	4,8	5,2	2,8	1,9	3,0
Flatulence	1,3	2,6	0	2,2	2,7
Vomissements	1,5	1,3	0,9	2,2	1,1
Système sanguin et lymphatique					
Ecchymoses	0,2	2,6	0,5	0,6	0,3
Métabolisme et nutrition					
Œdème périphérique	2,4	3,9	6,1	9,3	12,5
Gain pondéral	0,4	0,0	4,2	3,7	6,2
Œdème	0,0	0,0	1,9	4,0	1,9
Hypoglycémie	1,1	1,3	3,3	1,6	1,1
Système nerveux					
Étourdissements	4,6	7,8	9,0	23,1	29,0
Somnolence	2,6	3,9	6,1	13,1	16,3

Neuropathie	3,5	9,1	1,9	2,2	5,4
Ataxie	1,3	6,5	0,9	2,2	4,3
Vertiges	1,1	1,3	1,9	2,5	3,5
Confusion	0,7	0,0	1,4	2,2	3,3
Euphorie	0,0	0,0	0,5	3,4	1,6
Anomalie de la pensée ^a	0,0	1,3	0,0	0,9	3,0
Anomalie de la démarche	0,0	1,3	0,0	0,6	2,7
Ralentissement des réflexes	1,7	3,9	0,5	1,2	1,4
Amnésie	0,2	2,6	0,9	0,0	2,2
Hypoesthésie	0,7	2,6	0,0	0,0	0,8
Hyperalgésie	0,2	2,6	0,0	0,0	0,3
Appareil respiratoire					
Dyspnée	0,7	2,6	0,0	1,9	1,9
Peau et annexes cutanées					
Prurit	1,3	2,6	0,0	0,9	0,0
Organes des sens					
Vision trouble ^b	1,5	2,6	1,4	2,8	5,7
Conjonctivite	0,2	2,6	1,4	0,6	0,3

^a Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.

^b Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

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

Quelque 9 % des patients sous prégabaline et 4 % des patients sous placebo ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur la neuropathie diabétique périphérique à cause d'effets indésirables. Le [tableau 3](#) présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 3 – Effets indésirables ayant le plus souvent mené (≥ 2 % des patients) à l'abandon au cours des études comparatives avec placebo portant sur la douleur neuropathique due à la neuropathie diabétique périphérique

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

Névralgies postzostériennes

Le [tableau 4](#) expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de névralgies postzostériennes dans au moins 1 des groupes recevant la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin. Chez la majorité des patients traités par la prégabaline durant ces études, ces effets indésirables ont été tout au plus légers ou modérés. Au cours de ces études, 852 patients ont reçu de la prégabaline et 398, un placebo, pendant une période maximale de 13 semaines.

Tableau 4 – Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur les névralgies postzostériennes (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 398) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Ensemble de l'organisme					
Infection	3,5	14,3	8,3	6,4	2,6
Céphalées	5,3	4,8	8,9	4,5	8,4
Douleur	3,8	4,8	4,3	5,4	4,5
Asthénie	4,0	3,6	5,0	2,6	5,2
Lésion accidentelle	1,5	3,6	2,6	3,2	5,2
Syndrome grippal	1,3	1,2	1,7	2,2	1,3
Œdème de la face	0,8	0,0	1,7	1,3	3,2
Malaise	1,0	2,4	0,3	0,6	0,0

Système cardiovasculaire					
Vasodilatation	1,3	2,4	1,0	0,6	0,0
Appareil digestif					
Sécheresse buccale	2,8	7,1	7,0	6,1	14,9
Constipation	2,3	3,6	4,6	5,4	5,2
Diarrhée	4,0	2,4	4,3	3,5	4,5
Flatulence	1,0	2,4	1,3	1,6	3,2
Vomissements	0,8	1,2	0,7	2,9	2,6
Métabolisme et nutrition					
Œdème périphérique	3,5	0,0	7,9	15,7	16,2
Gain pondéral	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Œdème	1,3	0,0	1,0	2,2	5,8
Hyperglycémie	0,8	2,4	0,3	0,0	0,0
Système nerveux					
Étourdissements	9,3	10,7	17,9	31,4	37,0
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Ataxie	0,5	1,2	2,0	5,4	9,1
Anomalie de la démarche	0,5	0,0	2,0	3,8	7,8
Confusion	0,3	1,2	2,3	2,9	6,5
Anomalie de la pensée ^a	1,5	0,0	1,7	1,3	5,8
Incoordination	0,0	2,4	1,7	1,3	2,6
Amnésie	0,0	0,0	1,0	1,3	3,9
Trouble du langage	0,0	0,0	0,3	1,3	3,2
Insomnie	1,8	0,0	0,7	2,2	0,0
Euphorie	0,0	2,4	0,0	1,3	1,3
Nervosité	0,5	0,0	1,0	0,3	2,6
Tremblements	1,5	1,2	0,0	1,0	2,6
Hallucinations	0,0	0,0	0,3	0,3	3,2
Hyperesthésie	0,3	2,4	0,3	0,0	1,3
Appareil respiratoire					
Bronchite	0,8	0,0	1,3	1,0	2,6
Pharyngite	0,8	0,0	2,6	0,6	0,6
Rhinite	1,8	1,2	0,7	0,6	3,2
Peau et annexes cutanées					
Éruptions	3,0	2,4	2,0	2,9	5,2
Organes des sens					
Vision trouble ^b	2,5	1,2	5,0	5,1	9,1
Diplopie	0,0	0,0	1,7	1,9	3,9
Anomalie de la vision	0,3	0,0	1,0	1,6	5,2
Appareil génito-urinaire					
Infection des voies urinaires	1,5	0,0	2,3	1,6	3,2

^a Les anomalies de la pensée désignent principalement des difficultés de concentration ou un manque d'attention, mais englobent aussi les troubles de la cognition et du langage, ainsi que la lenteur d'esprit.

^b Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

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

Quelque 14 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients témoins ont mis fin à leur participation aux études comparatives portant sur les névralgies postzostériennes à cause d'effets indésirables. Le tableau 5 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 5 – Effets indésirables ayant le plus souvent mené (≥ 2 % des patients) à l'abandon au cours des études comparatives portant sur les névralgies postzostériennes

Terme privilégié dans COSTART	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)
Anomalie de la démarche	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (1,3)	4 (2,6)
Hallucinations	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,3)	4 (2,6)
Sécheresse buccale	1 (0,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,6)

Fréquence des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement

Les effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant le traitement sont exposés aux [tableaux 6](#) (neuropathie diabétique périphérique), [7](#) (névralgies postzostériennes) et [8](#) (fibromyalgie).

Tableau 6 – Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant les études comparatives avec placebo portant sur la douleur neuropathique due à la neuropathie diabétique périphérique

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

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

Tableau 7 – Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant les études comparatives avec placebo portant sur les névralgies postzostériennes

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

^a Terme propre aux investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*

Tableau 8 Fréquence (%) des effets indésirables liés à la dose survenus le plus souvent durant les études comparatives avec placebo portant sur la douleur associée à la fibromyalgie

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

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

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

Le [tableau 9](#) expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients recevant la prégabaline, et plus souvent que dans le groupe témoin. Chez la

majorité des patients traités par la prégabaline, ces effets indésirables ont été tout au plus légers ou modérés. Au cours de cette étude, 70 patients ont reçu de la prégabaline et 67, un placebo, pendant une période maximale de 12 semaines.

Tableau 9 Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours d'une étude comparative avec placebo sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline, et plus souvent que dans le groupe placebo)

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo n = 67 %	Prégabaline (150 - 600 mg/jour) n = 70 %
Organisme entier		
Asthénie	6,0	15,7
Infection	6,0	8,6
Distension abdominale	0,0	4,3
Douleur	1,5	4,3
Dorsalgie	1,5	2,9
Cellulite	0,0	2,9
Syndrome grippal	1,5	2,9
Cervicalgie	1,5	2,9
Appareil cardiovasculaire		
Hypotension	0,0	2,9
Appareil digestif		
Xérostomie	3,0	15,7
Constipation	6,0	12,9
Gastro-entérite	0,0	2,9
Augmentation de l'appétit	0,0	2,9
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Œdème	0,0	12,9
Œdème périphérique	6,0	10,0
Gain pondéral	0,0	4,3
Appareil locomoteur		
Myasthénie	4,5	8,6
Troubles articulaires	0,0	2,9
Système nerveux		
Somnolence	9,0	41,4
Étourdissements	9,0	24,3
Amnésie	3,0	10,0
Anomalie de la pensée ^a	1,5	8,6
Paresthésie	1,5	5,7
Euphorie	0,0	4,3
Troubles de l'élocution	1,5	4,3
Secousses musculaires	0,0	4,3
Syndrome de sevrage	0,0	4,3
Peau et annexes cutanées		
Ulcères cutanés	1,5	4,3
Alopécie	0,0	2,9
Éruptions vésiculo-bulleuses	0,0	2,9

Organes des sens		
Vue brouillée ^b	3,0	8,6
Diplopie	1,5	2,9
Acouphène	0,0	2,9
Appareil génito-urinaire		
Incontinence urinaire	3,0	5,7

^a Anomalies de la pensée fait surtout référence aux troubles de la concentration ou au manque d'attention, mais également aux troubles de la cognition et du langage, ainsi qu'à la lenteur d'esprit.

^b Terme employé par les investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*.

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

Environ 21 % des patients prenant de la prégabaline et 13 % de ceux recevant un placebo ont mis fin à leur participation en raison d'effets indésirables. Le [tableau 10](#) présente les effets indésirables invoqués le plus souvent.

Tableau 10 Effets indésirables ayant le plus souvent mené (> 2 % des patients) à l'abandon du traitement lors d'une étude comparative sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière

Terme privilégié dans COSTART	Nombre (%) de patients	
	Placebo (n = 67)	Prégabaline (n = 70) 150-600 mg/jour
Somnolence	0 (0,0)	4 (5,7)
Œdème	0 (0,0)	4 (5,7)
Asthénie	0 (0,0)	3 (4,3)

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

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

Les étourdissements (37,5 %), la somnolence (18,6 %), le gain pondéral (10,6 %), la xérostomie (7,9 %), la vue brouillée (6,7 %), l'œdème périphérique (6,1 %), la constipation (5,8 %) et les troubles de l'attention (5,3 %) sont les effets indésirables liés au traitement ayant été les plus observés (fréquence ≥ 5 % et deux fois plus élevée que chez les témoins placebos) chez les patients traités par la prégabaline. En général, il s'agissait d'effets indésirables légers ou modérés.

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques comparatifs sur la fibromyalgie

Le [tableau 11](#) présente tous les effets indésirables dont la fréquence a été à la fois $\geq 2\%$ chez les patients traités par la prégabaline et plus élevée que dans le groupe placebo. Chez la majorité des patients traités par la prégabaline durant ces études, ces effets ont été d'intensité légère ou modérée. Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des effets indésirables (voir le [tableau 8](#)) a été observée. Par contre, la fréquence des effets indésirables graves n'a pas beaucoup varié entre les doses faibles et les doses élevées de prégabaline.

Tableau 11 Fréquence (%) des effets indésirables liés au traitement au cours des études comparatives sur la fibromyalgie (chez au moins 2 % des sujets traités par la prégabaline et à une fréquence supérieure à celle observée dans le groupe placebo)

Système ou appareil Terme privilégié (MedDRA version 10.1)	Prégabaline (mg/jour)				
	Placebo (n = 689) %	150 (n = 132) %	300 (n = 685) %	450 (n = 687) %	600 (n = 564) %
Troubles auriculaires et labyrinthiques					
Vertiges	0,9	1,5	3,1	3,2	3,5
Troubles de la vue					
Vue brouillée ^a	1,0	8,3	5,8	6,4	10,1
Troubles gastro-intestinaux					
Xérostomie	1,7	6,8	6,7	9,2	9,4
Constipation	2,8	3,8	5,8	6,8	9,2
Distension abdominale	1,5	2,3	2,2	1,9	2,0
Flatulence	1,0	0,8	0,9	2,0	2,3
Troubles généraux et problèmes au point 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	2,0
Sensation ébrieuse	0	0,8	2,3	1,5	2,1
Infections et infestations					
Sinusite	3,0	3,8	3,6	5,2	4,1
Évaluations					
Gain pondéral	2,5	7,6	11,1	10,9	13,7
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Augmentation de l'appétit	1,3	3,8	3,4	4,5	5,5
Rétention liquidienne	0,7	1,5	2,2	2,0	2,0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs					
Arthralgie	2,5	3,8	3,6	3,2	4,6
Spasmes musculaires	1,9	2,3	3,4	3,3	3,2
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
Troubles de l'attention	1,3	3,8	4,4	6,4	6,9
Troubles de l'équilibre	0,1	1,5	3,2	4,9	6,9
Troubles mnésiques	0,6	0,8	2,6	3,5	3,5
Hypoesthésie	0,6	1,5	2,0	2,8	2,3
Tremblements	0,6	0	0,6	2,9	3,0
Léthargie	0,4	2,3	1,3	0,7	1,4
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	2,0	1,9	2,7

^a Terme employé par les investigateurs; le terme privilégié dans le sommaire est *amblyopie*,

Abandons en raison d'effets indésirables lors des études cliniques comparatives sur la fibromyalgie

Environ 20 % des patients sous prégabaline et 11 % des témoins ayant reçu un placebo ont abandonné l'étude à cause d'un effet indésirable. Comme l'indique le [tableau 12](#), les effets indésirables ayant mené le plus souvent à l'abandon du traitement sont les étourdissements (6,1 %) et la somnolence (3,3 %). Le gain pondéral (1,1 %), la vue brouillée (0,8 %) et l'œdème périphérique (0,6 %) sont d'autres effets ayant mené à l'abandon durant les études cliniques sur la fibromyalgie. Une augmentation dose-dépendante du taux d'abandon en raison d'effets indésirables a été observée.

Tableau 12 Effets indésirables ayant le plus souvent (≥ 2 % des patients) mené à l'abandon du traitement dans les études comparatives sur la douleur associée à la fibromyalgie

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

Effets indésirables observés après l'interruption brusque ou rapide du traitement

Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interruption brusque ou rapide du traitement](#)).

Autres effets observés durant l'évaluation précédant la commercialisation des capsules de prégabaline

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 2 %)

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

Appareil ou système	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme	
Fréquents	Syndrome grippal, dorsalgie, réaction allergique, fièvre, œdème généralisé
Peu fréquents	Algie cervicale, néoplasme, cellulite, kyste, frissons, malaise, surdosage, candidose, hernie, infection virale, réaction de photosensibilité, douleur pelvienne, distension abdominale, abcès, raideur de la nuque, anomalie des résultats des épreuves de laboratoire, augmentation des concentrations du médicament, carcinome, septicémie, tentative de suicide, réaction non évaluable
Rares	Infection fongique, bienfait inattendu, frissons et fièvre, odeur corporelle, diminution des concentrations du médicament, haleine fétide, obnubilation, réaction au point d'injection, déséquilibre hormonal, hypothermie, infection bactérienne, hémorragie au point d'injection, surdosage intentionnel, trouble des muqueuses, surdosage accidentel, adénome, réaction anaphylactoïde, ascite, douleur rétrosternale, mort, sarcôïdose, mort subite, trouble du système immunitaire, effet accentué du médicament, douleur au point d'injection, syndrome de lupus érythémateux, erreur de médication, sarcome, choc, tolérance réduite
Appareil cardiovasculaire	
Fréquents	Hypertension, vasodilatation
Peu fréquents	Palpitations, migraine, tachycardie, angiopathie périphérique, anomalie de l'électrocardiogramme, trouble cardiovasculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, infarctus du myocarde, hypotension, hypotension orthostatique, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, trouble coronarien, bradycardie, accident vasculaire cérébral, arythmie, ischémie cérébrale, trouble vasculaire, bradycardie sinusale, ischémie myocardique, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, artériosclérose, thrombophlébite profonde, phlébite, anomalie artérielle, insuffisance cardiaque, embolie pulmonaire, trouble vasculaire rétinien, varices
Rares	Arrêt cardiaque, anomalie vasculaire, occlusion, tachycardie supraventriculaire, arythmie auriculaire, flutter auriculaire, infarctus cérébral, occlusion coronarienne, thrombophlébite, thrombose, cardiomégalie, extrasystoles, pâleur, bloc AV, bloc AV du deuxième degré, cardiomyopathie, gangrène périphérique, allongement de l'intervalle QT, occlusion de l'artère rétinienne, extrasystoles supraventriculaires, hémorragie cérébrale, intoxication digitalique, arythmie ventriculaire, sténose aortique, bigéminisme, trouble vasculaire cérébral, insuffisance cardiaque gauche, tachycardie ventriculaire, bloc AV complet, occlusion de la carotide, thrombose de la carotide, cœur pulmonaire, embolie dans les membres inférieurs, endocardite, bloc cardiaque, fragilité accrue des capillaires, anévrisme intracrânien, tachycardie nodale, intervalle QT plus court, thrombose veineuse de la rétine, élévation du segment ST, inversion de l'onde T, céphalée vasculaire, vasculite
Appareil digestif	
Fréquents	Nausées, diarrhée, anorexie, trouble digestif
Peu fréquents	Gastro-entérite, trouble dentaire, abcès périodontique, colite, gastrite, anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique, ptyalisme, soif, nausées et vomissements, trouble rectal, gingivite, dysphagie, stomatite, ulcération buccale, calculs biliaires, hémorragie rectale, hémorragie digestive, glossite, caries dentaires, selles anormales, cholécystite, méléna, candidose buccale, œsophagite, trouble de la langue, chéilite, œdème de la langue

Rares	Éructation, pancréatite, ulcère de l'estomac, stomatite ulcéreuse, sténose œsophagienne, incontinence fécale, hémorragie gingivale, obstruction intestinale, entérite, ulcère gastroduodéal, entérocolite, hyperplasie gingivale, hépatomégalie, dépôts graisseux hépatiques, ténosme, douleur biliaire, fécalome, ictère, parodontite, colite ulcéreuse, stomatite aphteuse, ictère cholostatique, cancer gastro-intestinal, gastrite hémorragique,
	hépatite, sensibilité hépatique, nausées, vomissements et diarrhée, hypertrophie des glandes salivaires, atonie gastrique, diarrhée sanglante, cardiospasme, ulcère duodéal, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, hématémèse, hépatome, perforation de l'intestin, sténose intestinale, ulcère intestinal, leucoplasie buccale, pancréatite nécrosante, trouble pancréatique, colite pseudomembraneuse, sialadénite, hémorragie ulcéreuse de l'estomac, changement de couleur de la langue
Système endocrinien	
Peu fréquents	Diabète, hypothyroïdie
Rares	Goitre, hyperprolactinémie, trouble thyroïdien, augmentation du taux d'hormone folliculostimulante, hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, trouble parathyroïdien, cancer de la thyroïde, néoplasie thyroïdienne, virilisme
Système sanguin et lymphatique	
Peu fréquents	Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, anémie hypochrome, leucocytose, éosinophilie
Rares	Lymphocytose, pétéchies, anémie ferriprive, cyanose, lymphœdème, polyglobulie, pseudolymphome, anémie mégaloblastique, splénomégalie, purpura, thrombocytémie, purpura thrombopénique, leucémie chronique, trouble de la coagulation, anomalie des érythrocytes, état pseudoleucémique, lymphangite, anémie macrocytaire, neutropénie, pancytopénie, baisse du taux de prothrombine, rupture de la rate, augmentation de la vitesse de sédimentation
Métabolisme et nutrition	
Peu fréquents	Hyperglycémie, augmentation du taux d'ALAT, hypoglycémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, augmentation du taux d'ASAT, perte de poids, hyperlipidémie, augmentation du taux d'amylase, hyperuricémie, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, hyponatrémie, goutte, déshydratation, augmentation du taux d'azote uréique du sang, cicatrisation anormale
Rares	Hypercalcémie, hyperkaliémie, hypocalcémie, bilirubinémie, intolérance à l'alcool, réaction hypoglycémique, cétose, trouble du calcium, hypochlorémie, hypomagnésémie, hypoprotéinémie, augmentation du taux d'azote non protéique, urémie, acidose, avitaminose, anomalie enzymatique, augmentation des titres des gamma-globulines, hypernatrémie, hypophosphatémie, acidose lactique, obésité
Appareil locomoteur	
Fréquents	Arthralgie, myalgie, arthrite, crampes dans les jambes, myasthénie
Peu fréquents	Trouble tendineux, arthrose, trouble articulaire, trouble osseux, ténosynovite, bursite, contracture tendineuse, ostéoporose, rupture de tendon, douleur osseuse
Rares	Polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite, rhabdomyolyse, myopathie, atrophie musculaire, myosite, arthrite infectieuse, néoplasme osseux, anomalie congénitale de l'appareil locomoteur, fracture pathologique
Système nerveux	
Fréquents	Insomnie, anxiété, baisse de la libido, dépersonnalisation, hypertonie, neuropathie
Peu fréquents	Ralentissement des réflexes, trouble du sommeil, rêves anormaux, hostilité, hallucinations, hyperkinésie, trouble de la personnalité, dysarthrie, hyperesthésie, hypokinésie, paresthésie péribuccale, augmentation de la libido, névralgie, trouble vestibulaire, aphasie, trouble moteur, hyperalgésie, apathie, hypotonie, convulsions, paralysie faciale, psychose

Rares	Pharmacodépendance, névrite, réaction paranoïde, dépression du SNC, néoplasie du SNC, réaction maniaque, névrose, syndrome extrapyramidal, méningite, hémiplégie, augmentation des réflexes, acathisie, délirium, paralysie, syndrome de sevrage, œdème cérébral, stimulation du SNC, dyskinésie, encéphalopathie, pied tombant, crise épileptique tonico-clonique, hypoalgésie, névrite périphérique, dépression psychotique, accoutumance, arachnoïdite, syndrome cérébelleux, rigidité pallidale, démence, dystonie,
Appareil ou système	Effets indésirables
	syndrome de Guillain-Barré, hémorragie intracrânienne, sclérose en plaques, myélite, réaction schizophrénique, hémorragie sous-arachnoïdienne, torticollis
Appareil respiratoire	
Fréquents	Sinusite, rhinite, dyspnée, intensification de la toux, pneumonie, trouble pulmonaire
Peu fréquents	Asthme, épistaxis, laryngite, altération de la voix, trouble respiratoire, augmentation des expectorations
Rares	Apnée, emphysème, pneumonie par aspiration, hyperventilation, œdème pulmonaire, trouble pleural, atélectasie, hémoptysie, hoquet, hypoxie, laryngisme, fibrose pulmonaire, effusion pleurale, dysfonctionnement pulmonaire, hypertension pulmonaire, bâillements, bronchectasie, bronchiolite, cancer du poumon, hypoventilation, néoplasie laryngée, trouble de la cloison nasale, pneumothorax
Peau et annexes cutanées	
Peu fréquents	Prurit, transpiration, trouble cutané, acné, sécheresse de la peau, alopécie, ulcère cutané, herpès, urticaire, trouble unguéal, eczéma, zona, néoplasme bénin de la peau, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, cancer de la peau, furonculose, changement de couleur de la peau, hypertrophie cutanée, psoriasis, séborrhée, hirsutisme
Rares	Nodule cutané, œdème angioneurotique, candidose cutanée, atrophie cutanée, dermatite exfoliatrice, éruption pustuleuse, ichthyose, mélanome cutané, nodule sous-cutané, diminution de la transpiration, trouble capillaire, dermatite lichénoïde, mélanose, miliaire, éruption purpurique, nécrose cutanée, syndrome de Stevens-Johnson
Organes des sens	
Fréquents	Trouble oculaire, conjonctivite, otite moyenne
Peu fréquents	Trouble rétinien, acouphène, douleur oculaire, cataracte spécifiée, sécheresse oculaire, dysgueusie, douleur auriculaire, trouble de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, trouble auriculaire, surdité, hémorragie oculaire, photophobie, glaucome, trouble du vitré, lésion de la cornée, otite externe, trouble de la réfraction, blépharite, œdème rétinien, agueusie, anomalie de l'accommodation
Rares	Hyperacousie, kératite, mydriase, parosmie, ptosis, hémorragie rétinienne, daltonisme, dépigmentation de la rétine, décollement de la rétine, opacité cornéenne, ulcère cornéen, iritis, cécité nocturne, atrophie optique, dégénérescence de la rétine, cataracte non spécifiée, sclérite, strabisme, asymétrie pupillaire, cécité, exophtalmie, kératoconjonctivite, ophtalmoplégie, œdème papillaire
Appareil génito-urinaire	
Fréquent	Anorgasmie
Peu fréquents	Mictions fréquentes, incontinence urinaire, cystite, éjaculation anormale, trouble de la miction, dysurie, métorragie, hématurie, candidose vaginale, trouble prostatique, vaginite, dysménorrhée, urgence mictionnelle, calculs rénaux, douleur mammaire, trouble menstruel, aménorrhée, ménorragie, dysfonctionnement rénal, néphrite, anomalie urinaire, hémorragie vaginale, rétention urinaire, trouble des voies urinaires, leucorrhée, néoplasme mammaire, ménopause, oligurie, polyurie, albuminurie, pyurie

Rares	Cancer du sein, trouble pénien, frottis vaginal douteux, mastose sclérokystique, cancer de la prostate, gros fibromes utérins, insuffisance rénale aiguë, diminution de la clairance de la créatinine, néphrose, nycturie, maladie polykystique des reins, cancer de la vessie, hypertrophie mammaire, cervicite, trouble du col utérin, lactation féminine, glycosurie, gynécomastie, hypoménorrhée, douleur rénale, mastite, pyélonéphrite, insuffisance rénale, abcès mammaire, 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 d'oxalate de calcium, néoplasme cervical, dyspareunie, cancer de l'endomètre, trouble endométrial, glomérulite,
Appareil ou système	Effets indésirables
	hydronéphrose, cancer des ovaires, grossesse involontaire, douleur urétrale, urérite, anomalie génito-urinaire, néoplasie génito-urinaire, hémorragie utérine

Comparaison entre les sexes et les races

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

Œdème périphérique

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

Gain pondéral

Au cours des études comparatives portant sur la douleur neuropathique périphérique, le gain pondéral, défini par une hausse d'au moins 7 % du poids initial, a été plus fréquent chez les patients sous prégabaline (5,9 %) que dans le groupe placebo (1,6 %). En moyenne, ce gain s'est élevé à 1,5 kg dans le groupe prégabaline et à 0,2 kg dans le groupe placebo. Peu de patients (0,1 %) ont abandonné les études à cause du gain pondéral.

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

Le gain de poids, qui était lié à la dose, n'a pas été associé à des variations cliniquement importantes de la tension artérielle ni à des effets indésirables de nature cardiovasculaire. On n'a observé aucun lien entre l'indice de masse corporelle initial et la fréquence de gain pondéral d'au moins 7 % enregistrée durant les essais comparatifs.

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

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions des essais cliniques

Au cours de tous les essais comparatifs, le taux de créatine kinase a dépassé 3 fois la limite supérieure de la normale chez 1,0 % des patients sous prégabaline et 0,5 % des sujets témoins. La hausse de ce taux n'était généralement pas associée à un dysfonctionnement rénal chez ces patients. La variation moyenne du taux allait de 9,6 à 26,3 U/L chez les patients traités et s'élevait à 4,8 U/L chez les sujets témoins (voir [4.1 Considérations posologiques, Insuffisance rénale](#)). Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par Teva-Pregabalin (prégabaline) à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Élévation du taux de créatine kinase](#)).

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

On estime qu'entre le 6 juillet 2004, date de la première homologation des capsules de prégabaline dans le monde, et le 31 mars 2012, l'exposition aux capsules de prégabaline aura été d'environ 6 950 202 années-patients. Le [tableau 13](#) fait état des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les pourcentages ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables signalés à l'entreprise par le nombre estimé d'années-patients d'exposition aux capsules de prégabaline. Étant donné que ces effets sont déclarés spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude. En outre, le lien de causalité entre ces effets et la prise des capsules de prégabaline n'a pas été clairement établi.

Tableau 13 – Déclarations spontanées d'effets indésirables reçues après la commercialisation du produit

Effet indésirable	Fréquence			
	Fréquentes >1 %	Peu fréquentes < 1 % et >0,1 %	Rares < 0,1 % et >0,01 %	Très rares < 0,01 %
Cardiovasculaire				
Insuffisance cardiaque congestive ³				X
Troubles oculaires^b				
Diplopie				X
Vue brouillée				X
Troubles visuels				X
Cécité				X
Troubles mentaux				
Agressivité				X
Confusion mentale				X

Dépression				X
Humeur euphorique				X
Insomnie				X
Trouble psychotique ^c				X
Troubles digestifs				
Diarrhée				X
Sécheresse buccale				X
Nausées				X
Vomissements				X
Occlusion intestinale ^d				
Iléus paralytique ^d				
Troubles généraux et réaction au point d'administration				
Fatigue				X
Malaise				X
Douleur				X
Troubles du système immunitaire				
Œdème angioneurotique ^e				X
Hypersensibilité ^f				X
Troubles du système nerveux				
Ataxie				X
Anomalie de la coordination				X
Étourdissements ^g				X
Dysarthrie				X
Céphalées				X
Trouble de la mémoire				X
Paresthésie				X
Somnolence ^g				X
Troubles du langage				X
Tremblements				X
Coma				X
Perte de conscience				X
Altération mentale				X
Troubles rénaux et urinaires				
Rétention urinaire				X
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée				X
Œdème pulmonaire				X
Réactions cutanées et sous-cutanées				
Hyperhidrose				X
Prurit				X

^a Ces réactions s'observent principalement chez des patients âgés traités par la prégabaline pour une indication de douleur neuropathique et dont la santé cardiovasculaire est déjà altérée (voir [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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets ophtalmologiques](#)).

^c On a rapporté de rares cas de troubles psychotiques durant l'emploi de la prégabaline.

^d Voir la section ci-dessous et la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux](#)

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

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

⁸ Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Étourdissements et somnolence](#)

Troubles gastro-intestinaux : Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de manifestations associées à une réduction de l'activité du tube digestif inférieur (p. ex. occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été signalés, surtout lorsque les capsules de prégabaline ont été prises avec d'autres médicaments pouvant causer de la constipation, comme les analgésiques opioïdes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles gastro-intestinaux](#)).

Troubles urinaires et rénaux : Insuffisance rénale. Après la commercialisation, on a rapporté de rares cas d'insuffisance rénale, avec ou sans antécédents, durant un traitement par la prégabaline seule ou en association avec d'autres médicaments. Dans certains cas, l'arrêt de la prégabaline a corrigé la situation. Il faut donc user de prudence quand on prescrit de la prégabaline aux personnes âgées ou atteintes d'un dysfonctionnement rénal (voir [7.1 Populations et cas particuliers, Fonction rénale](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Affections cardiovasculaires : Insuffisance cardiaque congestive. On a surtout observé de tels cas durant le traitement d'une douleur neuropathique par la prégabaline chez des patients âgés dont la fonction cardiovasculaire était compromise (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance cardiaque congestive](#)).

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

Troubles oculaires : diplopie, vue brouillée, troubles visuels et cécité. On a rapporté également 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 : De graves cas d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de précipiter une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents de néphropathie ou d'hépatopathie. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été signalés durant le traitement par la prégabaline, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit Taro-Pregabalin à des personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge ou à des patients souffrant de néphropathie ou présentant des facteurs de risque d'insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Insuffisance rénale](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Encéphalopathie](#)).

Convulsions : Des cas de convulsions, incluant l'état de mal épileptique et le grand mal, ont été signalés chez des patients non épileptiques pendant le traitement par les capsules de prégabaline ou après une brusque interruption de celui-ci (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Interruption brusque ou rapide du traitement](#)).

Comportement et idéation suicidaires : Certains comptes rendus de pharmacovigilance font état de manifestations de type suicidaire (suicide réussi, tentative de suicide et idéation suicidaire) chez des patients traités par des capsules de prégabaline pour diverses indications telles que la douleur neuropathique, la fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme qui en serait à l'origine est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idéation ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit inciter les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment perturbants survenant en cours de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Comportements et idéation suicidaires](#)).

Réactions cutanées graves

De très rares cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe) ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients traités par des capsules de prégabaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). En raison du fait que ce ne sont pas tous les patients qui signalent un effet indésirable, il est généralement admis que les taux de déclaration après la commercialisation des produits sont des sous-estimations. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Par conséquent, dans la plupart de ces cas, il n'a pas été possible d'établir avec certitude un lien de causalité entre ces effets et la prise de prégabaline. Les patients doivent être avertis de cesser de prendre les capsules de prégabaline et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste.

Risque d'emploi abusif et de pharmacodépendance

Durant une étude portant sur des utilisateurs occasionnels (n = 15) de sédatifs ou d'hypnotiques, y compris d'alcool, la prise d'une seule dose de 450 mg de prégabaline en capsules a produit un effet qualifié de « bon », d'« euphorisant » et d'« agréable », comparable à celui d'une seule dose de 30 mg de diazépam. Dans le cadre d'études comparatives ayant porté sur plus de 5500 patients, 4 % des patients traités par les capsules de prégabaline et 1 % des sujets témoins ont mentionné l'euphorie parmi les effets indésirables. Cependant, l'euphorie a été rapportée par 1,8 % et 0 % respectivement des patients traités et témoins durant les essais portant sur la neuropathie diabétique périphérique, et par 0,9 % et 0 % respectivement des participants traités et témoins aux études portant sur les névralgies postzostériennes. Durant les études cliniques, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes évocateurs d'une dépendance physique tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interruption brusque ou rapide du traitement](#)).

La prégabaline n'est pas réputée agir sur les sites récepteurs habituellement sensibles aux substances ayant un potentiel toxicomanogène. Le médecin doit mener une évaluation rigoureuse du patient afin de déceler tout antécédent de toxicomanie et assurer une

surveillance afin de détecter les signes d'emploi détourné ou abusif des capsules de prégabaline comme de tout autre médicament à action centrale (p. ex. épuisement de l'effet, augmentation de la dose, syndrome de sevrage).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Pharmacocinétique

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

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

Carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate :

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

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

Gabapentine : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline et de la gabapentine ont fait l'objet d'une étude chez 12 sujets en bonne santé ayant simultanément reçu des doses uniques de 100 mg de prégabaline et de 300 mg de gabapentine, ainsi que chez 18 sujets sains ayant reçu des doses multiples et concomitantes de 200 mg de prégabaline et de 400 mg de gabapentine toutes les 8 heures. Or, l'administration conjointe d'une dose unique ou de multiples doses de prégabaline et de gabapentine n'a eu aucun effet sur les paramètres

pharmacocinétiques de la gabapentine. La vitesse d'absorption de la prégabaline a toutefois diminué de 26 % (dose unique) et de 18 % (doses multiples) environ, comme en témoigne la réduction des concentrations maximales (C_{max}). Le degré d'absorption de la prégabaline n'a cependant pas été influencé par l'administration simultanée de gabapentine.

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

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

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

Éthanol : L'administration de doses multiples de prégabaline (300 mg, 2 f.p.j.) à des sujets sains n'a pas eu d'effet sur la vitesse ni sur le degré d'absorption d'une dose unique d'éthanol, et l'administration d'une dose unique d'éthanol (0,7 g/kg) n'a pas eu d'effet clinique significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline à l'état d'équilibre.

Diurétiques, hypoglycémiants oraux et insuline : Une analyse pharmacocinétique démographique menée chez des patients souffrant de douleurs chroniques a révélé que la prise concomitante de diurétiques, d'hypoglycémiants oraux et d'insuline n'a pas d'effet clinique significatif sur la clairance de la prégabaline.

Pharmacodynamie

Opioïdes, benzodiazépines et alcool : La prégabaline semble avoir des effets additifs sur l'altération de la fonction cognitive et de la motricité globale causée par les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool.

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

Antidiabétique de la classe des thiazolidinediones : Le gain pondéral et l'œdème périphérique étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient à la fois des capsules de prégabaline et un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones que chez ceux qui prenaient l'un ou l'autre de ces médicaments. La majorité des patients faisant usage d'un antidiabétique de la classe des

thiazolidinediones et inscrits dans la base de données sur l'innocuité globale avaient participé à des études sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique.

Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones et les capsules de prégabaline peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, l'emploi concomitant de Taro-Pregabalin et de tels médicaments exige la prudence (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, CEd ème périphérique](#)).

9.5 Interactions médicament-aliments

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Il n'existe pas d'interaction connue entre les capsules de prégabaline et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Il n'existe aucune interaction connue entre les capsules de prégabaline et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La prégabaline se lie à la sous-unité α_2 -delta des canaux calciques sensibles au voltage dans les cellules du système nerveux. *In vitro*, la prégabaline réduit l'entrée du calcium dans les terminaisons nerveuses, ce qui peut inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate. Par cette voie, la prégabaline peut moduler les influx nerveux servant à la transmission de la douleur. On ne connaît pas toutefois la portée clinique de ces observations chez l'homme.

10.2 Pharmacodynamie

La prégabaline se lie avec une grande affinité à la protéine α_2 -delta (sous-unité des canaux calciques) dans les tissus cérébraux, et exerce une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. Son nom chimique est : acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque.

Bien que le mode d'action de la prégabaline demeure inconnu, les résultats obtenus chez des souris génétiquement modifiées avec des composés de structure apparentée indiquent que

l'action analgésique, antiépileptique et anxiolytique de la prégabaline dans les modèles animaux tient à l'affinité sélective de cet agent pour la protéine α_2 -delta. *In vitro*, la prégabaline freine la libération de plusieurs neurotransmetteurs, ce qui laisse croire à un effet modulateur sur le fonctionnement des canaux calciques.

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

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

10.3 Pharmacocinétique

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

Tableau 14 Paramètres pharmacocinétiques moyens de la prégabaline (% CV^a) à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Dose (mg)	Schéma	Dose quotid. (mg/jour)	n	C _{max, éq} (mcg/mL)	t _{max} (h)	C _{min, éq} (mcg/mL)	ASC(0-t) (mcg•h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{L/F} (mL/min)
25	3 f.p.j. ^b	75	8	1,39	0,9	0,45	6,7	5,9	64,1
				-19,5	-34,2	-25	-18,3	-17,3	-16,1
100	3 f.p.j.	300	6	5,03	0,8	1,94	25,2	6,3	68,9
				-21,3	-31	-33,6	-23	-19,6	-20,9
200	3 f.p.j.	600	11	8,52	0,9	3,28	41,7	6,3	81
				-14,8	-22,2	-29,2	-12,8	-13,6	-11,7
300	2 f.p.j. ^c	600	8	9,07	1,4	2,6	59	6,7	85,1

				-10,5	-57,1	-15,5	-6,4	-16,2	-6,4
--	--	--	--	-------	-------	-------	------	-------	------

$C_{\max\text{éq}}$: Concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

t_{\max} : Délai d'obtention de la concentration plasmatique maximale à l'état d'équilibre

C_{\min} : Concentration plasmatique minimale à l'état d'équilibre

$ASC_{(0-t)}$: Aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé entre 2 prises à l'état d'équilibre

$t_{1/2}$: Demi-vie d'élimination

$C_{L/F}$: Clairance rénale (administration par voie orale)

^a : Pourcentage de coefficient de variation

^b : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 8 heures

^c : Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 12 heures

Absorption

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

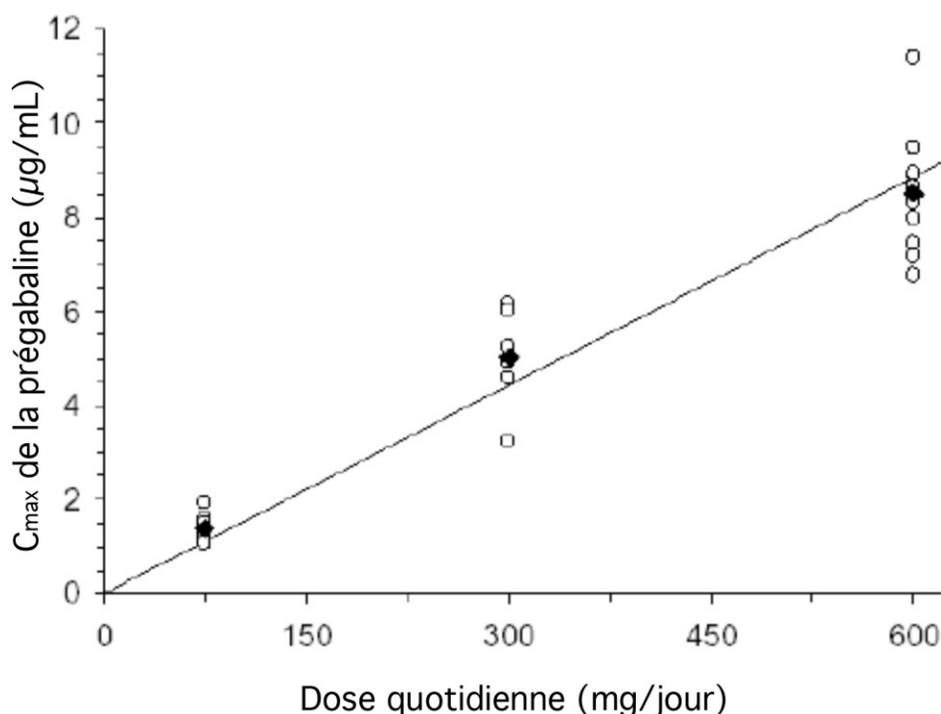


Figure 1. C_{\max} individuelle et moyenne de la prégabaline à l'état d'équilibre après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en 3 doses également fractionnées (toutes les 8 h) à des volontaires sains^a

^a : La ligne continue correspond à une droite de régression indiquant les valeurs individuelles (o) et moyennes (⊕).

Distribution

Au cours des études précliniques, la prégabaline a facilement traversé la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. La prégabaline est un substrat du système chargé du transport des acides aminés de série L à travers la barrière hémato-encéphalique. Il a été établi que la prégabaline traverse la barrière placentaire et passe dans le lait des rates en lactation. Chez l'être humain, le volume apparent de distribution de la prégabaline après son administration orale est d'environ 0,5 L/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Aux doses cliniquement efficaces de 150 et 600 mg/jour, les concentrations plasmatiques moyennes de prégabaline à l'état d'équilibre s'établissaient respectivement à environ 1,5 et 6,0 mcg/mL.

Métabolisme

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

Élimination

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. Sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est de 6,3 h en moyenne. L'élimination de la prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La clairance de la prégabaline est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Populations et cas particuliers

La prégabaline subit un métabolisme négligeable, ne se lie pas aux protéines plasmatiques et est éliminée principalement sous forme inchangée par les reins. On ne s'attend pas à ce que les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient de manière cliniquement significative suivant la race et le sexe du patient, et on n'a observé aucune différence en ce sens.

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline n'ont pas fait l'objet d'étude chez l'enfant.
- **Personnes âgées** : La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Sexe** : Selon une analyse pharmacocinétique de population des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les hommes et les femmes, pour peu que l'ajustement posologique tienne compte des écarts liés au sexe dans la clairance de la créatinine.
- **Race** : Selon une analyse pharmacocinétique de population des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les Blancs, les Noirs et les Hispaniques.
- **Insuffisance rénale** : Comme les reins constituent la principale voie d'élimination de la prégabaline, une réduction de la dose s'impose chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. La dose doit donc être modifiée chez les patients dialysés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température de 15 °C à 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

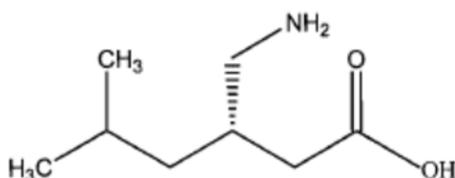
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Prégabaline

Dénomination systématique : Acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque

Formule et masse moléculaires : $C_8H_{17}NO_2$; 159,23 g/mol



Formule de structure :

Propriétés physicochimiques : La prégabaline est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Soluble dans HCl 1,0 N et peu soluble dans l'eau. Pratiquement insoluble dans l'alcool isopropylique.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Neuropathie diabétique périphérique

Tableau 15 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique

Étude n°	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
DPN1	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	150 ou 600 mg/jour (administration <i>tid</i>), orale, 6 semaines	246	57 (46 – 67)	H : 149 F : 97
DPN2	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	75, 300, ou 600 mg/jour <i>tid</i> , orale, 5 semaines	337	59 (26 – 85)	H : 202 F : 135
DPN3	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	300 mg/jour (100 mg <i>tid</i>), orale, 8 semaines	146	59 (48 – 71)	H : 82 F : 64
DPN4	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	150, 300 ou 300/600 mg/jour Pour que les expositions soient équivalentes, les patients du groupe sous prégabaline en capsules à 300/600 mg/jour ont reçu soit 300 mg/jour,	395	58 (47 – 70)	H : 219 F : 176

		soit 600 mg/jour, selon leur taux de clairance de la créatinine (administration <i>bid</i>), orale, 12 semaines			
--	--	---	--	--	--

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

Tableau 16 – Résultats de l'étude DPN1 sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	150 mg/jour : non significativement meilleur que le placebo 600 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0002)	
Proportion de répondeurs	600 mg/jour : 39 %	15 % (p = 0,002)

On a observé une plus grande fréquence d'effets indésirables et d'abandons motivés par ces effets dans le groupe qui recevait la dose de 600 mg/jour (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 17 – Résultats de l'étude DPN2 sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7	300 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0001)	

derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	600 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondeurs	300 mg/jour : 46 % 600 mg/jour : 48 %	18 % (p = 0,001 pour chaque dose)

La dose de 600 mg a entraîné plus d'effets indésirables et d'abandons motivés par ces effets que la dose de 300 mg (voir [Tableau 2](#) et [Tableau 3](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 18 – Résultats de l'étude DPN3 sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	300 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondeurs	300 mg/jour : 40 %	15 % (p = 0,001)

Tableau 19 – Résultats de l'étude DPN4 sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	150 ou 300 mg/jour : non significativement meilleur que le placebo 300/600 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0054)	
Proportion de répondeurs	300/600 mg/jour : 46 %	30 % (p = 0,036)

Les patients consignaient l'intensité de leur douleur dans un journal quotidien, sur une échelle de 11 points, où 0 désigne l'absence de douleur et 10, la pire douleur possible. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée ou intense, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués

quotidiennement avant le début du traitement). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement). Les analyses supplémentaires ont porté sur les scores moyens calculés durant chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (patients dont le score moyen à la fin de l'essai avait diminué d'au moins 50 % par rapport au score de départ). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les scores attribués quotidiennement aux perturbations du sommeil et sur l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (PGIC). La moyenne des scores attribués au sommeil a été calculée à la dernière évaluation menée ainsi que durant chaque semaine de l'essai. L'évaluation finale effectuée sur l'échelle PGIC portait sur l'évolution de l'état global du patient depuis le début de l'essai; cette échelle catégorique comporte 7 points allant de « très nette amélioration » à « très nette détérioration ».

Néuralgie postzostérienne

Tableau 20 Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur la néuralgie postzostérienne

Étude n°	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
PHN1	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	150 ou 300 mg/jour (administration <i>tid</i>), orale, 8 semaines	238	72 (32 – 96)	H : 107 F : 131
PHN2	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	300 or 600 mg/jour, selon le taux de clairance de la créatinine du patient, orale, 8 semaines	173	71 (60 – 82)	H : 81 F : 92
PHN3	Étude multicentrique à double insu et à doses fixes contrôlée par placebo	150, 300 ou 300/600 mg/jour Pour que les expositions soient équivalentes, les patients du groupe sous prégabaline en capsules à 300/600 mg/jour ont reçu soit	368	71 (18 – 92)	H : 168 F : 200

		300 mg/jour, soit 600 mg/jour, selon leur taux de clairance de la créatinine (administration <i>bid</i>) orale, 13 semaines			
--	--	--	--	--	--

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

Les patients ont été répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre des groupes de traitement, selon leur la clairance de la créatinine. La fréquence d'effets indésirables et d'abandons a été beaucoup plus élevée chez les sujets dont la clairance de la créatinine était inférieure ou égale à 60 mL/min que chez les autres (≥ 60 mL/min).

Tableau 21 – Résultats de l'étude PHN1 sur la douleur associée à la névralgie postzostérienne

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	150 mg/jour : significativement meilleur que le placebo ($p = 0,0002$) 300 mg/jour : significativement meilleur que le placebo ($p = 0,0002$)	
Proportion de répondeurs	150 mg/jour : 26 % 300 mg/jour : 28 %	10 % ($p = 0,006$ pour chaque dose)

Cet essai comprenait des patients dont la clairance de la créatinine était plus faible (de 30 à 60 mL/min) et qui ont été répartis dans les groupes de traitement de manière aléatoire.

Tableau 22 – Résultats de l'étude PHN2 sur la névralgie postzostérienne

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	300/600 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0001)	
Proportion de répondeurs	300/600 mg/jour : 50 %	20 % (p ≤ 0,001)

Tableau 23 – Résultats de l'étude PHN3 sur la névralgie postzostérienne

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	150 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0077) 300 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0016) 300/600 mg/jour : significativement meilleur que le placebo (p = 0,0003)	
Proportion de répondeurs	150 mg/jour : 26 % 300 mg/jour : 27 % 300/600 mg/jour : 38 %	8 % (p = 0,001 pour chaque dose)

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

Analyse globale des études sur la neuropathie diabétique périphérique et la névralgie postzostérienne

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

Durant les essais cliniques comparatifs portant sur la neuropathie diabétique et les névralgies postzostériennes, la prégabaline, administrée sous forme de capsules à raison de 150, 300 et 600 mg/jour, s'est révélée plus efficace que le placebo, et ce, de façon significative sur le plan statistique, dans l'atténuation des troubles du sommeil et l'amélioration du score attribué sur l'échelle PGIC.

Lésion de la moelle épinière

Tableau 24 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur la douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière

Étude n°	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
SCI1	Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlée par placebo	Doses croissantes de 150 mg/jour, 300 mg/jour et 600 mg/jour (administration <i>bid</i>) ajustées en fonction de la réponse et de la tolérance des patients, à intervalle de 1 semaine jusqu'à la 3 ^e semaine de traitement au plus tard, suivies de la même dose jusqu'à la fin de l'étude, orale, 12 semaines	137	50 (21 – 80)	H : 114 F : 23

Les patients consignaient l'intensité de leur douleur dans un journal quotidien, sur une échelle de 11 points, où 0 désigne l'absence de douleur et 10, la pire douleur possible. Pour être admissibles à l'étude, les patients devaient souffrir d'une douleur modérée ou intense, et donc avoir obtenu un score initial moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Dans chacun des groupes, placebo et prégabaline, la majorité des patients prenaient en plus des analgésiques, des anti-inflammatoires et des antidépresseurs contre la douleur durant l'étude. Comme dans le groupe sous prégabaline, les patients recevant le placebo ont suivi un schéma posologique comprenant

2 prises par jour, suivant ainsi le même protocole d'ajustement posologique à l'insu pour la phase de traitement à double insu de 12 semaines. Parmi les patients sous prégabaline, 70 % ont poursuivi l'étude jusqu'à la fin, proportion qui ne s'est élevée qu'à 55,2 % dans le groupe sous placebo.

Au terme des 12 semaines de cette étude comparative à double insu, 103 patients ont reçu de la prégabaline dans le cadre d'une phase ouverte de prolongation de l'étude (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)). La phase ouverte de prolongation prévoyait des congés thérapeutiques obligatoires (de 3 à 28 jours) tous les 3 mois. Les patients dont la douleur est réapparue durant ces congés ont été autorisés à reprendre leur traitement par la prégabaline pendant une période supplémentaire de 3 mois. La durée médiane du traitement lors de la phase ouverte s'est établie à 545 jours. La durée médiane du traitement au cours des phases à double insu et ouverte pour les sujets ayant prolongé leur traitement durant la phase de prolongation s'est établie à 608 jours.

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

Tableau 25 – Résultats de l'étude SCI1 sur la douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	Réduction, rapport à la valeur initiale, significativement supérieure ($p < 0,001$). La différence entre les groupes de traitement s'est avérée significative dès la première semaine de traitement et l'est demeurée pendant toute la durée de l'étude.	
Proportion de répondeurs	$\geq 30\%$: 42 % $\geq 50\%$: 22 %	30% : 16 % 50% : 8 %

Fibromyalgie

Tableau 26 – Résumé de la démographie des patients dans les essais cliniques sur la douleur associée à la fibromyalgie

Étude n°	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe
		et durée			
F1	Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlée par placebo, avec groupes parallèles	150, 300 ou 450 mg/jour (administration <i>tid</i>), orale, 8 semaines	529	48,6 (20 – 78)	H : 45 484
F2	Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlée par placebo, avec groupes parallèles	300, 450 ou 600 mg/jour (administration <i>bid</i>), orale, 13 semaines	748	48,8 (18 – 82)	H : 42 F : 706
F3	Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, menée chez une population sélectionnée seulement	300, 450 or 600 mg/jour (administration <i>bid</i>), orale, 14 semaines	745	50,1 (18 – 81)	H : 41 F : 704

F4	Étude à répartition aléatoire et à double insu multicentrique contrôlée par placebo, avec groupes parallèles, menée chez une	300, 450 ou 600 mg/jour (administration <i>bid</i>), orale, 14 semaines	735	48,5 (20 – 81)	H : 63 F : 672
	population sélectionnée seulement				

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

Tableau 27 – Résultats de l'étude F1 sur la douleur associée à la fibromyalgie

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	Réduction, rapport à la valeur initiale, significativement supérieure ($p < 0,005$) uniquement à 150 mg <i>tid</i> .	
Proportion de répondeurs	50 mg <i>tid</i> : 78 % 100 mg <i>tid</i> : 83 % 150 mg <i>tid</i> : 75 %	74 %

Une hausse dose-dépendante du nombre d'effets indésirables et d'abandons en raison d'effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 28 – Résultats de l'étude F2 sur la douleur associée à la fibromyalgie

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	Réduction, rapport à la valeur initiale, significativement supérieure ($p < 0,05$) à toutes les doses étudiées.	
Proportion de répondeurs	150 mg <i>tid</i> : 66 % 225 mg <i>tid</i> : 66 %	68 %
	300 mg <i>tid</i> : 58 %	

Une hausse dose-dépendante du nombre d'effets indésirables et d'abandons en raison d'effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 29 – Résultats de l'étude F3 sur la douleur associée à la fibromyalgie

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	Réduction, rapport à la valeur initiale, significativement supérieure ($p < 0,0005$) à toutes les doses étudiées.	
Proportion de répondeurs	150 mg <i>bid</i> : 67,2 % 225 mg <i>bid</i> : 65,8 % 300 mg <i>bid</i> : 60,1 %	67,9 %

Une hausse dose-dépendante du nombre d'effets indésirables et d'abandons en raison d'effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tableau 30 – Résultats de l'étude F4 sur la douleur associée à la fibromyalgie

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées au médicament aux posologies indiquées	Valeur et signification statistique associées au placebo
Réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement)	Réduction, rapport à la valeur initiale, significativement supérieure ($p < 0,05$) uniquement à 225 mg <i>bid</i> .	
Proportion de répondeurs	150 mg <i>bid</i> : 67 % 225 mg <i>bid</i> : 73 % 300 mg <i>bid</i> : 65 %	76 %

Une hausse dose-dépendante du nombre d'effets indésirables et d'abandons en raison d'effets indésirables a été observée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Les sujets ont consigné quotidiennement le degré d'intensité de la douleur au moyen d'une échelle numérique de 11 points (Likert) allant de 0 : « aucune douleur » à 10 : « douleur paroxystique ». On a ensuite calculé les différences entre les groupes, définies comme la variation des scores moyens de la douleur obtenus avec la prégabaline versus le placebo (médicament – placebo).

L'intervalle avant l'épuisement de l'effet thérapeutique, déterminé au moyen d'une échelle d'évaluation visuelle analogique (EVA) de la douleur ou d'après une aggravation des symptômes de fibromyalgie ayant nécessité un autre médicament de l'avis de l'investigateur principal, a servi de principal paramètre d'évaluation de l'efficacité durant l'étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines. L'intervalle avant l'aggravation des scores à l'échelle PGIC, au questionnaire FIQ et à l'échelle MOS du sommeil ont servi de critères de jugement secondaires.

D'une durée de 26 semaines, une étude d'observation à long terme des rechutes a comparé la prégabaline en capsules avec un placebo. Les sujets qui répondaient aux critères diagnostiques de la fibromyalgie de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleurs diffuses depuis 3 mois et présence d'une douleur à au moins 11 des 18 points sensibles) et avaient un score ≥ 40 mm à l'échelle analogique visuelle (EVA) de la douleur étaient admissibles à la phase sans insu d'optimisation de la dose de 6 semaines. Durant cette phase, on a réglé la dose quotidienne totale à 300, à 450 ou à 600 mg. Pour conclure qu'un sujet répondait favorablement à la prégabaline, il devait bénéficier d'une réduction d'au moins 50 % de la douleur à l'échelle EVA et d'une « grande amélioration » ou d'une « très grande amélioration » à l'échelle PGIC. Au total, 566 sujets répondant au traitement par les capsules de prégabaline ont été répartis aléatoirement pour recevoir en double insu soit leur dose optimisée de capsules

de prégabaline (279 sujets), établie durant la phase sans insu (poursuite du traitement), soit un placebo (287 sujets; arrêt du traitement). Cette phase à double insu a duré 26 semaines au

Taro-Pregabalin (capsules de prégabaline)

maximum. Le traitement par les capsules de prégabaline s'est associé à un intervalle significativement plus long avant l'épuisement de la réponse comparativement au placebo ($p < 0,0001$) et à moins de rechutes (32 %) comparativement au placebo (61 %). Parmi les sujets répondant aux capsules de prégabaline qui ont continué à les prendre durant la phase à double insu, 38 % ont terminé les 26 semaines de traitement, comparativement à 19 % de ceux qui ont reçu un placebo. Tous les résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée, randomisée, croisée et randomisée sur deux périodes, deux traitements, à dose unique (1 x 50 mg) sur la biodisponibilité de TARO-PREGABALIN (Sun Pharma Canada Inc.) et de PrLyrica® (Pfizer Canada Inc.) a été réalisée chez des sujets humains sains, sujets à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité de 23 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Paramètre	Prégabaline (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			
	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (mcg•h/mL)	12.78 12.94 (15.9)	12.68 12.80 (14.2)	100.7	98.1 – 103.3
ASC _I (mcg•h/mL)	13.07 13.22 (15.5)	13.00 13.11 (13.7)	100.5	98.0 – 103.0
C _{max} (mcg/mL)	2.25 2.28 (15.4)	2.40 2.43 (14.1)	93.5	87.1 – 100.3
T _{max} (h) ³	0.75 (0.5-1.50)	0.75 (0.50 – 1.50)		
T _½ ⁴ (h)	6.01 (8.6)	5.99 (10.8)		

¹ Capsules Taro-Pregabalin (prégabaline) de 50 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² Capsules LYRICA® (prégabaline) de 50 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV)

Une étude comparative croisée et randomisée de biodisponibilité de TARO-PREGABALIN (Sun Pharma Canada Inc.) et de ^{Pf}LYRICA® (Pfizer Canada Inc.) à dose unique (1 x 300 mg) et croisée sur deux périodes et deux traitements a été réalisée chez des sujets humains en bonne santé. , sujets à jeun. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité de 21 sujets inclus dans l'analyse statistique est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Prégabaline (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (mcg•h/mL)	62.17 62.98 (16.3)	61.83 62.59 (16.2)	100.3	98.1 – 102.5
ASC _I (mcg•h/mL)	62.43 63.24 (16.3)	62.12 62.87 (16.1)	100.2	98.1 – 102.4
C _{max} (mcg/mL)	10.24 10.54 (25.4)	9.93 10.27 (25.8)	102.8	94.1 – 112.3
T _{max} ³ (h)	0.75 (0.50 – 1.75)	1.25 (0.50 – 2.75)		
T _½ ⁴ (h)	5.67 (8.5)	5.66 (8.8)		

¹ Capsules Taro-Pregabalin (prégabaline) de 50 mg (Sun Pharma Canada Inc.)

² Capsules LYRICA® (prégabaline) de 50 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV)

Prégabaline (1 × 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	59686,5 61 373,8 (24,5)	60939,0 62 628,1 (24,4)	98,0	95,8 – 100,2
ASC _I (ng•h/mL)	61112,2 62 824,1 (24,3)	62430,3 64 132,5 (24,2)	97,9	95,6 – 100,2
C _{max} (ng/mL)	8187,8 8456,7 (27,4)	8402,2 8638,3 (24,4)	97,5	90,0 – 105,5
t _{max} ³ (h)	1,05 (42,61)	1,24 (46,86)		
t _½ ³ (h)	6,0 (20,0)	6,1 (19,4)		

¹ Capsules Taro-Pregabalin (prégabaline) de 300 mg (Sun Pharma Canada Inc.).

² Capsules LYRICA® (prégabaline) de 300 mg (Pfizer Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (plage) uniquement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique uniquement (% CV)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë et chronique

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

Toxicité aiguë

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

Toxicité chronique

Le [tableau 31](#) présente les espèces animales exposées à des doses répétées dans le cadre des études de toxicologie. Les résultats de ces études sont présentés dans les paragraphes qui suivent.

Tableau 31 – Études portant sur l'administration de doses répétées de prégabaline par voie orale

Espèce	Durée (semaine)	Intervalle des doses (mg/kg)
Rat	2	500 - 2500
	4	500 - 5000
	4	50 - 250
	13	50 - 1250
	26/52	50 - 500
Singe	Doses croissantes	50 - 2000
	2	100 - 2000
	4	100 - 2000
	4 jours (toxicocinétique)	500 - 1000
	4	25 - 500, 2 f.p.j.
	13	10 - 500
	65-69	10 - 500

Rat : Des cas d'ataxie et d'hypoactivité ont été observés chez des rats exposés à des doses orales répétées ≥ 500 mg/kg entraînant une $ASC_{(0-24)} \geq 1280$ mcg•h/mL; une dermatose de la queue et une coloration des urines étaient observables aux doses ≥ 250 mg/kg, alors que l' $ASC_{(0-24)}$ était ≥ 802 mcg•h/mL. Le gain de poids corporel a diminué de 18 à 70 % chez les rats ayant reçu des doses de prégabaline allant de 500 à 5000 mg/kg pendant 4, 13 ou 52 semaines.

L'administration de 50 ou 250 mg/kg durant 52 semaines, se traduisant par une exposition ≤ 1210 mcg•h/mL, n'a pas eu d'effet sur le gain de poids corporel. Des altérations de la vessie

(dilatation, œdème et hémorragie) et des cas isolés de mortalité associés à une pyélonéphrite et/ou à une cystite ont été recensés chez des rats exposés à ≥ 250 mg/kg; l'ASC₍₀₋₂₄₎ était alors ≥ 802 mcg•h/mL. Les paramètres relatifs aux érythrocytes ont augmenté de 6 à 16 % chez les rats ayant reçu de 500 à 5000 mg/kg de prégabaline pendant 4 semaines; ces hausses étaient toutefois réversibles. La numération érythrocytaire avait augmenté d'à peine 5 à 11 % après l'administration de doses de 50 à 1250 mg/kg durant 13, 26 et 52 semaines, correspondant à une exposition ≥ 228 mcg•h/mL. La numération plaquettaire a diminué de 14 à 36 % chez les mâles exposés à ≥ 50 mg/kg et les femelles exposées à ≥ 100 mg/kg pendant au plus 52 semaines (ASC_[0-24] ≥ 228 mcg•h/mL). Elle est revenue à la normale au cours de la période de sevrage thérapeutique de 4 semaines ayant suivi les 4 semaines d'administration du médicament. Le nombre total de cellules nucléées dans la moelle osseuse a chuté de 18 à 44 % chez les rats ayant reçu de 250 à 1250 mg/kg de prégabaline pendant 13, 26 ou 52 semaines. L'administration de 50 mg/kg pendant une période maximale de 52 semaines (entraînant une exposition ≤ 228 mcg•h/mL) n'a eu aucun effet sur la moelle osseuse. Chez les rats exposés à la prégabaline pendant 4 semaines, une hypospermie épидидymaire est survenue aux doses ≥ 500 mg/kg et une dégénérescence de l'épithélium germinatif, à la dose de 1250 mg/kg entraînant une ASC_[0-24] ≥ 1690 mcg•h/mL. Aucune altération comparable n'a été observée durant l'étude de 52 semaines au cours de laquelle des doses pouvant atteindre 500 mg/kg ont été administrées. Aucun effet indésirable n'a été constaté chez les rats ayant reçu 50 mg/kg pendant 13 semaines (ASC_[0-24] = 188 mcg•h/mL, tous sexes confondus). Durant l'étude de 52 semaines, les effets à cette dose ont été minimes.

Singe : Écoulement nasal, selles molles et diarrhée ont été observés chez des singes ayant reçu des doses orales répétées ≥ 100 mg/kg pendant une période maximale de 13 semaines (ASC_[0-24] ≥ 398 mcg•h/mL). L'hypoactivité était remarquable à ≥ 500 mg/kg (ASC_[0-24] ≥ 974 mcg•h/mL). La mort est survenue dans les 3 jours suivant la mise en route du traitement chez des singes qui recevaient 500 mg/kg, 2 f.p.j., 1000 ou 2000 mg/kg. Même si on ne possède pas de données toxicocinétiques sur tous ces singes, l'ASC₍₀₋₂₄₎ la plus faible relevée chez un animal mort était de 1640 mcg•h/mL. Les effets sur le myocarde observés chez des singes exposés à ≥ 50 mg/kg au cours des études de 4 semaines ne se sont pas répétés lors des études de toxicité chronique et subchronique et, de ce fait, n'ont pas été considérés comme liés au médicament. L'administration de 10 à 500 mg/kg de prégabaline pendant une période maximale de 69 semaines n'a pas eu d'effet sur le gain de poids corporel ni sur les paramètres hématologiques et médullaires des singes. La numération, la motilité et la morphologie des spermatozoïdes des singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg pendant 69 semaines n'ont pas été altérées. Une dermatose de la queue a été observée chez les singes exposés à ≥ 25 mg/kg. Hormis la dermatose caudale, aucun effet significatif n'a été observé chez les singes ayant reçu jusqu'à 500 mg/kg durant une période maximale de 69 semaines (concentrations plasmatiques $\leq 76,2$ mcg/mL). Compte tenu du tableau toxicocinétique obtenu sur 4 semaines et des échantillons prélevés au terme d'une période déterminée (52 semaines), l'ASC₍₀₋₂₄₎ tous sexes confondus a été évaluée à 1040 mcg•h/mL.

La cause des lésions cutanées observées chez le rat et le singe dans les études de toxicité à doses multiples est inconnue. À la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'être

humain, la marge d'innocuité pour les lésions cutanées est de 2 fois. Les lésions cutanées les plus graves, comportant une nécrose, ont été liées à une exposition (exprimée par l'ASC plasmatique) à la prégabaline environ de 3 à 8 fois supérieure à celle qu'on observe à la dose maximale recommandée chez l'être humain. Aucune augmentation de la fréquence des lésions cutanées n'a été observée durant les essais cliniques.

Toxicité génétique

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

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

Mutagenèse

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

Carcinogénèse

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

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

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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

Durant un essai clinique comparatif à double insu visant à évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, 30 hommes en bonne santé ont été exposés à une dose de 600 mg/jour de prégabaline. Après 3 mois de traitement (durée du cycle de spermatogenèse), la différence relative au pourcentage moyen de spermatozoïdes ayant une motilité normale s'élevait à moins de 4 % entre les sujets traités par la prégabaline et ceux qui avaient reçu le placebo, et la variation moyenne par rapport aux valeurs de départ ne dépassait pas 2 % dans l'un et l'autre groupes. Aucune étude clinique bien conçue n'a porté sur les effets de la prégabaline sur d'autres paramètres de la reproduction masculine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Au cours des études de développement embryo-fœtal, la prégabaline a eu des effets toxiques sur la mère dans le cas des rates et des lapines exposées à ≥ 500 mg/kg et à ≥ 250 mg/kg, respectivement, ainsi que sur les fœtus issus des rates et des lapines exposées respectivement à 2500 et à 1250 mg/kg. La prégabaline ne s'est toutefois pas révélée tératogène chez la souris, le rat ni le lapin malgré une exposition de 31 à 77 fois supérieure à l'exposition moyenne obtenue

chez l'être humain à la dose maximale recommandée (600 mg/jour). Durant l'étude de toxicité prénatale et postnatale menée chez le rat, la prégabaline a eu des effets toxiques sur le développement des petits lorsque l'exposition dépassait d'au moins 5 fois l'exposition moyenne chez l'être humain. L'emploi de doses entraînant une exposition 2 fois plus grande que l'exposition moyenne chez l'être humain à la dose maximale recommandée n'a occasionné aucun effet (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La prégabaline passe dans le lait de la rate en lactation. On ne sait toutefois pas si elle passe dans le lait maternel humain. Étant donné le risque d'exposition chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

Monographie de LYRICA (capsules de 25, 50, 75, 150, 225 et 300 mg), Numéro de contrôle de la , présentation : 271768par Upjohn Canada ULC. (14 novembre 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTaro-Pregabalin

Capsules de prégabaline

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Taro-Pregabalin**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Taro-Pregabalin**.

Mises en garde et précautions importantes

La prise de Taro-Pregabalin avec des opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues récréatives) peut causer une somnolence profonde, une diminution de la conscience, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

À quoi Taro-Pregabalin sert-il?

Taro-Pregabalin est employé chez l'adulte pour soulager la douleur neuropathique due :

- au diabète
- au zona
- à une lésion de la moelle épinière

Taro-Pregabalin est également utilisé pour traiter la douleur associée à une affection appelée fibromyalgie (douleur généralisée).

Comment Taro-Pregabalin agit-il?

Taro-Pregabalin agit en diminuant le nombre de signaux nerveux dans l'organisme. Il calme ainsi les cellules nerveuses hypersensibles, ce qui aide à soulager la douleur.

Quels sont les ingrédients de Taro-Pregabalin?

Ingrédient médicamenteux : Prégabaline

Ingrédients non médicinaux : Contenu des capsules : Amidon prégélifié, lactose monohydraté (75 mg, 150 mg, 225 mg et 300 mg), mannitol (25 mg et 50 mg) et talc.

L'enveloppe des capsules se compose de gélatine et de dioxyde de titane. De plus, les capsules de gélatine dure dans la teneur indiquée entre parenthèses contiennent les substances suivantes : oxyde de fer jaune (225 mg), oxyde de fer rouge (75 mg, 225 mg et 300 mg).

L'encre noire utilisée pour l'impression des capsules est composée des matières suivantes :

Capsules de 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg et 300 mg : Alcool isopropylique, n-butanol, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et vernis à la gomme laque.

Taro-Pregabalin est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 25 mg, 50 mg, 75mg, 150 mg, 225 mg ou 300 mg de prégabaline.

Taro-Pregabalin (capsules de prégabaline)

Vous ne devez pas prendre Taro-Pregabalin si :

- vous êtes allergique à la prégabaline ou à tout autre ingrédient de Taro-Pregabalin.

Avant de prendre Taro-Pregabalin, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des problèmes rénaux;
- vous avez des problèmes respiratoires ou souffrez d'une maladie pulmonaire;
- vous êtes enceinte, vous croyez l'être ou vous avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez. Taro-Pregabalin passe dans le lait maternel. On ne sait pas s'il peut faire du tort au nouveau-né. Avec l'aide de votre professionnel de la santé, vous devrez choisir entre le traitement par Teva-Pregabalin et l'allaitement, car ils ne sont pas compatibles;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à d'autres médicaments;
- vous avez des antécédents de maladie ou d'insuffisance cardiaques;
- vous avez déjà eu des problèmes gastro-intestinaux touchant le tube digestif inférieur (constipation et intestin bloqué ou paralysé), ou vous prenez des médicaments pouvant causer de la constipation ;
- vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'abus de substances.

Autres mises en garde pertinentes

Grossesse : Taro-Pregabalin ne doit pas être employé durant la grossesse. Si vous devenez enceinte pendant la prise de Taro-Pregabalin, informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**. Si vous prenez Teva-Pregabalin et êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. La prise de Teva-Pregabalin durant le premier trimestre de la grossesse peut causer des malformations congénitales majeures chez l'enfant à naître.

Registre de grossesse : Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Taro-Pregabalin, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé sur le Registre nord-américain des patientes enceintes sous traitement antiépileptique (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* [NAAED]). Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1-888-233-2334. L'objectif de ce registre est de recueillir des renseignements sur l'innocuité des anticonvulsivants durant la grossesse. Le site Web <http://www.aedpregnancyregistry.org/> fournit également des informations à ce sujet.

Problèmes oculaires : Si vous constatez des changements de quelque nature que ce soit dans votre vue pendant la prise de Taro-Pregabalin, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement. Si vous avez déjà des problèmes oculaires, votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de passer des examens de la vue plus fréquents.

Interruption du traitement : NE CESSEZ PAS de prendre Taro-Pregabalin sans en discuter d'abord avec votre professionnel de la santé. En effet, l'interruption brusque du traitement peut causer des effets indésirables. Si vous avez des questions concernant votre traitement, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Taro-Pregabalin peut causer des étourdissements ou de la somnolence. Par conséquent, avant d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière, attendez de voir quel effet Taro-Pregabalin a sur vous.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Taro-Pregabalin :

- Alcool
- Opioïdes
- Benzodiazépines
- Médicaments pour le traitement du diabète, tels que rosiglitazone et pioglitazone

Utilisation de Taro-Pregabalin

- Prenez Taro-Pregabalin conformément aux directives de votre professionnel de la santé.
- NE CESSEZ PAS de prendre Taro-Pregabalin tout d'un coup, sans quoi vous risqueriez d'avoir des effets secondaires. Si vous avez des questions concernant votre traitement, adressez-vous à votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez prendre Taro-Pregabalin avec ou sans nourriture.

Dose habituelle

La dose qui vous convient le mieux a été établie par votre professionnel de la santé, qui vous indiquera quand prendre le médicament et combien en prendre.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Pregabalin, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous constatez votre oubli. S'il est presque l'heure de la dose suivante, laissez tomber la dose oubliée et prenez votre dose à l'heure habituelle.

Effets secondaires possibles de Taro-Pregabalin

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Taro-Pregabalin. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles :

- Étourdissements
- Somnolence
- Maux de tête
- Nausées
- Sécheresse buccale
- Augmentation de la toux
- Gain de poids
- Troubles de la concentration
- Tendance à l'oubli
- Manque d'énergie
- Faiblesse musculaire
- Constipation; lorsque vous commencerez à prendre Taro-Pregabalin, demandez à votre professionnel de la santé ce que vous pouvez faire pour prévenir la constipation.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	d'urgence
FRÉQUENT			
Vue brouillée		√	
PEU FRÉQUENT			
Œdème : Enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et chevilles, du visage ou des voies aériennes.		√	
Œdème de Quincke : Enflure du visage, de la bouche, des lèvres, des gencives, du cou ou de la gorge, difficulté à respirer, diarrhée, nausées ou vomissements.			√
Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, haut-le-cœur et envie de vomir, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			√
Diminution de la production d'urine.		√	
Idées ou actions suicidaires.		√	
RARE			
Insuffisance rénale : Confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, enflure du visage et des mains, des pieds ou des chevilles, diminution de la production d'urine, prise de poids.			
TRÈS RARE			
Crises épileptiques (convulsions) : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de conscience.			√
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, formation d'ampoules et desquamation pouvant débuter autour ou à l'intérieur de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux, et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort au niveau de la poitrine, soif, mictions moins fréquentes, diminution de la quantité d'urine produite.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffets-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux

Conservation

Gardez Taro-Pregabalin hors de la portée et de la vue des enfants.

Conservez les capsules à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) dans leur contenant d'origine.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Taro-Pregabalin :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Sun Pharma Canada Inc.

Dernière révision : 21 août 2023