

Monographie de produit
Avec Renseignements destinés aux patients

Pr PREGABALIN ORAL SOLUTION

Solution orale de prégabaline

Voie orale

20 mg /mL

Standard BP

Analgésique

ORB PHARMA, Division de Laboratoires Odan Ltée
325 AV Stillview
Pointe-Claire, Québec
H9R 2Y6
Canada

Date
d'autorisation: Le
10 février 2026

Numéro de contrôle : 302930

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune	
--------	--

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	5
1 Indications.....	5
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications	5
3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes.....	5
4 Posologie et administration.....	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	6
4.2.1 Arrêt du traitement	9
4.4. Administration	9
4.5 Dose oubliée	9
5 Surdose	9
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	10
7 Mises en garde et précautions.....	10
Généralités	10
Appareil cardiovasculaire	11
Appareil cutané.....	11
Appareil digestif	12
Appareil musculosquelettique	12
Cancérogenèse et génotoxicité.....	12
Conduite et utilisation de machines	13
Dépendance, tolérance et risque d'abus	13
Fonction rénale	13
Fonction visuelle	13
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique	14

Fonction psychiatrique.....	14
Santé reproductive.....	14
Surveillance et examens de laboratoire.....	15
Système endocrinien et métabolisme.....	15
Système immunitaire.....	16
Système nerveux.....	16
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Grossesse.....	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants et adolescents.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	19
8 Effets indésirables.....	19
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	19
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	30
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	35
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation.....	35
9 Interactions médicamenteuses.....	36
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	36
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	36
9.3 Interactions médicament-comportement.....	36
9.4 Interactions médicament-médicament.....	36
9.5 Interactions médicament-aliment.....	38
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	38
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	38
10 Pharmacologie clinique.....	39
10.1 Mode d'action.....	39
10.2 Pharmacodynamie.....	39
10.3 Pharmacocinétique.....	40
11 Conservation, stabilité et mise au rebut.....	42
Partie 2 : Renseignements scientifiques.....	43
13 Renseignements pharmaceutiques.....	43
14 Études cliniques.....	43
14.1 Études cliniques par indication.....	43
Neuropathie diabétique périphérique.....	43

Névralgies postzostériennes	45
Lésion de la moelle épinière	48
Fibromyalgie	49
14.2 Études de biodisponibilité comparatives	52
15 Microbiologie	52
16 Toxicologie non clinique	53
17 Monographies de référence	56
Renseignements destinés aux patients	57

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

PREGABALIN ORAL SOLUTION (solution orale de prégabaline) est indiqué pour :

- le traitement de la douleur neuropathique associée :
 - à la neuropathie diabétique périphérique;
 - aux névralgies postzostériennes;
 - à une lésion de la moelle épinière.
- le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie.

L'efficacité de la 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 la prégabaline lors d'une étude ouverte de six semaines.

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce traitement chez les enfants (*voir [7.1.3 Enfants](#)*).

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de prégabaline chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (*voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)*).

2 Contre-indications

PREGABALIN ORAL SOLUTION est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement](#).

3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes

Dépression respiratoire potentiellement mortelle

L'usage concomitant d'PREGABALIN ORAL SOLUTION et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès (*voir [7 Mises en garde et précautions](#), [Dépression respiratoire](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)*).

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

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- Conformément à la pratique clinique courante, si PREGABALIN ORAL SOLUTION doit être arrêté, il est recommandé de mettre fin à l'emploi en réduisant peu à peu la dose durant au moins 1 semaine (voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#)).
- **Altération de la fonction rénale :** La prégabaline est éliminée de la grande circulation principalement par voie rénale sous forme inchangée. Chez certaines personnes âgées ou en présence d'antécédents d'insuffisance rénale notable, il faut réduire la dose en conséquence (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réglage de la posologie fondé sur la fonction rénale](#)).
- La solution orale de PREGABALIN ORAL SOLUTION (20 mg/mL) et les capsules de prégabaline peuvent être interchangeables sur une base mg par mg.

Tableau 1 : Conversion entre les capsules de prégabaline et PREGABALIN ORAL SOLUTION .

Capsules de prégabaline (mg)	PREGABALIN ORAL SOLUTION (20 mg/mL) (mL)
25	1,25
50	2,50
75	3,75
100	5,00
150	7,50
225	11,25
300	15,00

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Douleur neuropathique secondaire à la neuropathie diabétique périphérique

La dose de départ recommandée d'PREGABALIN ORAL SOLUTION s'établit à 150 mg/jour (7,5 mL/jour), fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg (3,75 mL), 2 f.p.j., ou 50 mg (2,5 mL), 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 (15 mL/jour) (150 mg (7,5 mL), 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 (15 mL/jour), on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (30 mL/jour) (300 mg (15 mL), 2 f.p.j.). Cependant, la dose de 600 mg/jour (30 mL/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 [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, tableau 8](#)). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour (30 mL/jour), de telles doses n'ayant pas été évaluées.

Douleur neuropathique secondaire aux névralgies postzostériennes

La dose de départ recommandée de PREGABALIN ORAL SOLUTION s'établit à 150 mg/jour (7,5 mL/jour), fractionnée en 2 ou 3 prises (75 mg (3,75 mL), 2 f.p.j., ou 50 mg (2,5 mL), 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 (15 mL/jour) (150 mg (7,5 mL), 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 (15 mL/jour), on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (30 mL/jour) (300 mg (15 mL), 2 f.p.j.).

Cependant, la dose de 600 mg/jour (30 mL/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 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques tableau 6](#) 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 de départ recommandée de PREGABALIN ORAL SOLUTION s'établit à 150 mg/jour (7,5 mL/jour), fractionnée en 2 prises (75 mg (3,75 mL), 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 (15 mL/jour) (150 mg (7,5 mL), 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 (15 mL/jour), on peut envisager d'augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg/jour (30 mL/jour) (300 mg (15 mL), 2 f.p.j.). On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour (30 mL/jour), de telles doses n'ayant pas été évaluées.

Douleur associée à la fibromyalgie

La posologie recommandée est de 300 à 450 mg/jour (15 mL à 22,5 mL/jour), fractionnés en 2 doses. La posologie initiale recommandée de PREGABALIN ORAL SOLUTION est de 150 mg/jour (7,5 mL/jour), fractionnés en 2 doses (75 mg (3,75 mL) 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 (7,5 mL) 2 f.p.j. (300 mg/jour (15 mL/jour)) 1 semaine plus tard. Quand les effets bénéfiques ne sont toujours pas satisfaisants, on peut augmenter la dose à 225 mg (11,25 mL) 2 f.p.j. (450 mg/jour (22,5 mL/jour)). Chez certains patients, la prégabaline a fait preuve d'efficacité dès la 1^{ère} semaine de traitement.

Chez les patients qui éprouvent une douleur importante et soutenue et qui tolèrent bien 300 mg (15 mL/jour) de prégabaline par jour, on peut faire l'essai de la dose quotidienne maximale de 600 mg (30 mL/jour) (300 mg (15 mL) 2 f.p.j.). Toutefois, au cours des essais cliniques sur la fibromyalgie, l'administration de 600 mg/jour (30 mL/jour) de prégabaline n'a pas apporté de bienfaits additionnels; en outre, les patients traités ont subi un taux significativement plus élevé d'effets indésirables et ont mis fin à leur participation plus souvent ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, tableau 10](#) et [tableau 13](#)). Compte tenu de la hausse des effets indésirables avec la dose, la décision d'administrer des doses de plus 450 mg/jour (22,5 mL/jour) revient au médecin traitant qui doit tenir compte du contexte clinique. On déconseille d'administrer des doses supérieures à 600 mg/jour (30 mL/jour), de telles doses n'ayant pas été évaluées.

Réglage de la posologie fondé sur 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 (voir [7 Mises en garde et précautions, 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 (CLCr), comme on l'indique au tableau 2.

Pour utiliser ce tableau, il faut connaître à peu de chose près la CLCr 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 :

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

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 PREGABALIN ORAL SOLUTION d'après la fonction rénale. Il faut, de plus, administrer une dose supplémentaire immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures (voir le tableau 2).

Tableau 2. Réglage de la dose de prégabaline fondé sur la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CLCr) (mL/min)	Dose quotidienne totale de PREGABALIN ORAL SOLUTION (mg/jour) ^a			Fréquence d'administration	
	Augmentation de la dose recommandée*				
	Dose de départ en mg (mL)	Jusqu'à		Dose quotidienne maximale en mg (mL)	
≥ 60	150 (7,5 mL)	300 (15 mL)	450 (22,5 mL)	600 (30 mL)	BID or TID
30 - 60	75 (3,75 mL)	150 (7,5 mL)	225 (11,25 mL)	300 (15 mL)	BID or TID
15 - 30	25 – 50 (1,25 – 2,5 mL)	75 (3,75 mL)	100 - 150 (5 – 7,5 mL)	150 (7,5 mL)	QD or BID
<15	25 (1,25 mL)	25 – 50 (1,25 – 2,5 mL)	50 - 75 (2,5-3,75 mL)	75 (3,75 mL)	QD
Supplementary dosage following hemodialysis (mg)^b					
Patients recevant 25 mg (1,25 mL), 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 25 mg (1,25 mL) ou de 50 mg (2,5 mL)					
Patients recevant 25 mg (1,25 mL) ou de 50 mg (2,5 mL), 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 50 mg (2,5 mL) ou de 75 mg (3,75 mL)					
Patients recevant 50 mg (2,5 mL) ou 75 mg (3,75 mL), 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 75 mg (3,75 mL) ou 100 mg (5 mL)					
Patients recevant 75 mg (3,75 mL), 1 f.p.j. : dose supplémentaire de 100 mg (5 mL) ou de 150 mg (7,5 mL)					

* Selon la réponse et la tolérance du patient.

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

^b Administration de la dose supplémentaire en une seule prise.

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

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce traitement chez les enfants.

4.2.1 Arrêt du traitement

Arrêt subit ou rapide du traitement

Après l'arrêt subit ou rapide du traitement par la prégabaline, quelques patients ont signalé la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Des convulsions, incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal ont été observées chez des patients non épileptiques pendant le traitement par la prégabaline ou après l'arrêt subit du traitement ([voir 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Effets indésirables observés après l'arrêt subit ou rapide du traitement](#)).

Il faut donc réduire graduellement la dose de prégabaline durant au moins une semaine plutôt que d'arrêter subitement le traitement

4.4. Administration

PREGABALIN ORAL SOLUTION doit être pris par voie orale, avec ou sans aliments ([voir 9.5 Interactions médicament- aliment](#)).

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, informez-le de prendre sa dose dès que qu'il s'en aperçoit. Cependant, s'il est presque l'heure de sa prochaine dose, le patient doit être informé de NE PAS prendre la dose oubliée. Le patient doit attendre et prendre sa prochaine dose de PREGABALIN ORAL SOLUTION à l'heure habituelle prévue.

5 Surdose

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

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

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

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

Traitement ou prise en charge des cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la prégabaline. Les mesures habituelles doivent être prises 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 3 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	Solution; 20 mg/mL	arôme de fraise (substance aromatisante, propylène glycol), hydrogénophosphate disodique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle, propylène glycol , sucralose

Description

PREGABALIN ORAL SOLUTION est fourni dans une bouteille en plastique de 500 mL avec un bouchon à l'épreuve des enfants; l'emballage de ce flacon contient également un adaptateur pour le flacon (qui doit être inséré dans le flacon lors de la première utilisation) et une seringue doseuse réutilisable pour administration orale de 5 mL avec des graduations de 0.25 mL.

7 Mises en garde et précautions

Voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#)

Généralités

Œdème périphérique: PREGABALIN ORAL SOLUTION peut causer de l'œdème périphérique. Durant les essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, 9 % des sujets ayant reçu la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo ont présenté un œdème périphérique; de plus, 0,7 % des sujets sous prégabaline et 0,3 % des sujets sous placebo ont dû interrompre leur participation à cause de cet effet (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

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

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

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

Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones peuvent causer un gain de poids et/ou une rétention liquidienne, risquant ainsi d'exacerber ou de provoquer une insuffisance cardiaque, l'emploi concomitant de PREGABALIN ORAL SOLUTION et de tels agents exige la prudence (voir [9.4 Interactions médicaments-médicaments](#)).

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 études cliniques](#)).

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 observés après la commercialisation](#)). 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. PREGABALIN ORAL SOLUTION doit être prescrit avec prudence à ces patients. L'arrêt du traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION peut mettre fin à cette réaction.

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

Appareil cutané

Réactions cutanées graves : Après la commercialisation du produit, on a signalé de très rares cas de réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliatrice, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe) chez des patients traités par la prégabaline (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Réactions cutanées graves](#)). En raison du faible nombre de déclarations, il est généralement admis que les taux de déclaration après

la commercialisation des produits sont des sous-estimations. La plupart des cas ont été signalés chez des patients qui prenaient d'autres médicaments également susceptibles de provoquer de telles réactions. Par conséquent, dans la plupart de ces cas, il était impossible d'établir avec certitude un lien de causalité entre ces effets et la prise de la prégabaline. Il faut dire aux patients de cesser de prendre PREGABALIN ORAL SOLUTION et de communiquer avec leur médecin si une éruption cutanée se manifeste.

Appareil digestif

Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas de manifestations associées à une réduction de l'activité du tube digestif inférieur (occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été signalés chez des patients, dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation, qui commençaient à prendre 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 PREGABALIN ORAL SOLUTION 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 observés après la commercialisation, Troubles gastro-intestinaux](#)).

Appareil musculosquelettique

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 PREGABALIN ORAL SOLUTION en présence de myopathie diagnostiquée ou présumée, ou encore d'élévation marquée du taux de créatine kinase.

Cancérogenèse et génotoxicité

Potentiel tumorigène

Au cours des études précliniques standard in vivo portant sur le pouvoir carcinogène à vie de la prégabaline, on a observé une fréquence élevée d'angiosarcomes chez 2 différentes souches de souris ([voir 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité](#)). On ne connaît pas la portée clinique de cette observation. L'expérience clinique acquise durant les études de précommercialisation n'offre aucun moyen direct d'évaluer le potentiel tumorigène de la prégabaline chez l'être humain.

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

Conduite et utilisation de machines

Il faut prévenir les patients traités par PREGABALIN ORAL SOLUTION de ne pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni s'adonner à quelque autre activité dangereuse jusqu'à ce qu'ils aient pris la prégabaline suffisamment longtemps pour déterminer si elle affecte leurs capacités mentales et/ou motrices.

Dépendance, tolérance et risque d'abus

La prégabaline peut causer une dépendance, qui peut se produire à des doses thérapeutiques. Des cas d'emploi détourné ou d'abus de la prégabaline et de dépendance à ce médicament ont été signalés chez des personnes ayant ou non des antécédents de toxicomanie. Il faut faire preuve de prudence lorsque PREGABALIN ORAL SOLUTION est prescrit chez les patients souffrant de toxicomanie ou ayant des antécédents de toxicomanie, et chez les patients présentant un risque plus élevé d'abus de prégabaline. Il convient de surveiller les patients traités par PREGABALIN ORAL SOLUTION afin de détecter tout signe ou symptôme d'emploi détourné ou abusif ou de dépendance à ce médicament (p. ex., épuisement de l'effet, augmentation de la dose, syndrome de sevrage) (*voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#)*).

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 [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles urinaires et rénaux](#); et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réglage de la posologie fondé sur la fonction rénale](#)*).

Fonction visuelle

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

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 PREGABALIN ORAL SOLUTION. 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.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Altérations des paramètres biologiques, baisse de la numération plaquettaire : Une baisse de la numération plaquettaire est survenue durant la prise de prégabaline. La plus importante baisse s'est établie en moyenne à $20 \times 10^3/\text{mCL}$ chez les sujets traités, comparativement à $11 \times 10^3/\text{mCL}$ 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 $150 \times 10^3/\text{mCL}$) est survenue chez 2 % des sujets témoins et chez 3 % des patients ayant reçu la prégabaline.

Fonction psychiatrique

Comportement et idées suicidaires: Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires) chez des patients traités par la prégabaline pour diverses indications : douleur neuropathique, fibromyalgie, etc. Dans certains cas, des troubles psychiatriques sous-jacents peuvent avoir contribué à ces manifestations, mais le mécanisme par lequel cela aurait pu se produire est inconnu. Il importe de surveiller les patients afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou tout sentiment qui les bouleversent ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Comportement et idées suicidaires](#)).

Santé reproductive

- **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.

Surveillance et examens de laboratoire

Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par PREGABALIN ORAL SOLUTION à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire ([voir 8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives](#)).

Système endocrinien et métabolisme

Gain pondéral: PREGABALIN ORAL SOLUTION peut occasionner un gain pondéral. Au cours des essais cliniques comparatifs ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie (durée maximale de 14 semaines), on a constaté un gain pondéral d'au moins 7 % chez 8 % des patients traités par la prégabaline et 3 % des sujets sous placebo. Peu de patients sous prégabaline (0,6 %) ont interrompu leur participation à cause de cet effet ([voir 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 lié à l'indice de masse corporelle (IMC) initial, pas plus qu'au sexe ou à l'âge du patient. Il ne se limitait pas non plus aux patients œdémateux ([voir 7 Mises en garde et précautions, Général, Œdème périphérique](#)).

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

Les patients diabétiques qui recevaient la prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (extrêmes : -16 et 16 kg), tandis que les sujets témoins ont pris 0,3 kg (extrêmes : -10 et 9 kg). Dans une cohorte composée de

333 patients diabétiques ayant reçu de la prégabaline pendant au moins 2 ans, le gain de poids moyen était de 5,2 kg.

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

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

Système immunitaire

Œdème angioneurotique: Dans les rapports de pharmacovigilance, des cas d'œdème angioneurotique ont été signalés chez des patients (dont certains n'ayant jamais signalé d'antécédent de cette manifestation) qui commençaient à prendre la prégabaline ainsi que chez des patients qui recevaient le traitement de façon ponctuelle ou depuis un certain temps. Les symptômes observés ont été l'œdème de la face, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge, du larynx et des voies respiratoires supérieures. On a aussi signalé des cas d'œdème angioneurotique potentiellement mortel accompagné de difficultés respiratoires ayant nécessité un traitement d'urgence. Certains de ces patients n'avaient jamais signalé d'antécédent d'œdème angioneurotique. Il faut interrompre immédiatement le traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION 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 études cliniques](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

PREGABALIN ORAL SOLUTION 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 PREGABALIN ORAL SOLUTION ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Système nerveux

Encéphalopathie : Des cas graves d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du produit, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de conduire à une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique. Étant donné que de rares cas d'insuffisance rénale ont été rapportés durant le traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit PREGABALIN ORAL SOLUTION à des personnes âgées dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge ou à des patients présentant une néphropathie ou des risques d'insuffisance rénale ([voir 7 Mises en garde et précautions, fonction rénale, insuffisance rénale](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

Dépression respiratoire : La prégabaline a été associée à une dépression du système nerveux central (SNC) se manifestant entre autres par la sédation, la somnolence et la perte de connaissance, ainsi que

des cas graves de dépression respiratoire. Les patients ayant une mauvaise fonction respiratoire, une maladie respiratoire ou neurologique, ou une insuffisance rénale, et les patients âgés ont un risque plus élevé de présenter ces effets indésirables sévères. L'administration concomitante de dépresseurs du SNC et de prégabaline est aussi un facteur pouvant contribuer à l'apparition de ces effets. (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#))

Administration avec des opioïdes : La prudence s'impose lors de la prescription de PREGABALIN ORAL SOLUTION à un patient qui prend des opioïdes, en raison du risque de dépression du SNC (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)). L'administration concomitante d'opioïdes et de la prégabaline augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de syncope et de décès. Dans une étude d'observation menée auprès d'utilisateurs d'opioïdes, on a constaté que le risque de décès lié aux opioïdes était plus élevé chez les patients prenant également de la prégabaline que chez ceux prenant uniquement des opioïdes (rapport de cotes ajusté = 1,68 [intervalle de confiance à 95 % : 1,19-2,36]).

Chez les patients qui doivent être traités de façon concomitante par des opioïdes ou d'autres dépresseurs du SNC, il faut surveiller attentivement l'apparition de tout signe ou symptôme traduisant une dépression du SNC et, le cas échéant, réduire la dose de prégabaline ou d'opioïde en conséquence (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#); [9.4 interactions médicament-médicament](#)).

Étourdissements et somnolence : PREGABALIN ORAL SOLUTION peut causer des étourdissements et de la somnolence. Au cours des études comparatives ayant porté sur la douleur neuropathique périphérique et sur la fibromyalgie, les étourdissements ont touché 32 % et 8 % respectivement des patients traités et des témoins, tandis que la somnolence est survenue chez respectivement 17 % et 4 % des patients traités et des témoins. Ces effets sont apparus peu de temps après la mise en route du traitement, et ils étaient généralement plus fréquents après la prise de doses plus élevées. Les étourdissements et la somnolence ont respectivement amené 5 % (0,5 % des témoins) et 3 % (0,1 % des témoins) des patients traités par la prégabaline à se retirer des études. Parmi les sujets sous prégabaline qui sont restés malgré les étourdissements et la somnolence, ces effets ont persisté jusqu'à la fin du traitement dans 35 % et 49 % des cas, respectivement (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#), tableau [8](#), tableau [10](#) et tableau [14](#), et [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

On ne doit employer la prégabaline durant la grossesse que si les bienfaits pour la mère l'emportent nettement sur les risques auxquels le fœtus est exposé. Pour toute femme qui décide de devenir enceinte pendant un traitement par la prégabaline, il convient de réévaluer soigneusement l'emploi du médicament. Si le traitement par la prégabaline est jugé essentiel pendant la grossesse, il convient d'utiliser la dose thérapeutique la plus faible possible.

Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION.

Malformations congénitales majeures

L'emploi de la prégabaline pendant le premier trimestre de la grossesse peut entraîner des malformations congénitales majeures chez l'enfant à naître.

Les données issues d'une étude d'observation réalisée dans des pays nordiques qui portait sur plus de 2700 cas d'exposition à la prégabaline pendant le premier trimestre de la grossesse ont révélé une

prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures chez les bébés (vivants ou mort-nés) exposés à la prégabaline que chez ceux qui n'y ont pas été exposés (5,9 vs 4,1 %).

Dans cette étude, le risque de malformations congénitales majeures chez les bébés exposés à la prégabaline au cours du premier trimestre de la grossesse était légèrement plus élevé que celui des bébés non exposés (rapport ajusté des prévalences et intervalle de confiance à 95 % : 1,14 (0,96-1,35)).

Les analyses qui ont porté sur des malformations précises ont révélé que certaines malformations étaient plus susceptibles de se produire (malformations du système nerveux et des yeux, fentes orofaciales, malformations des voies urinaires et de l'appareil génital); toutefois, les nombres étaient faibles et les estimations imprécises.

Issues défavorables de la grossesse et problèmes de développement neurologique postnataux

Dans l'étude réalisée en pays nordiques, on a relevé une prévalence significativement plus élevée de mortinaissances et de bébés de faible poids pour l'âge gestationnel dans la population exposée à la prégabaline que dans la population non exposée (rapport ajusté des prévalences et intervalle de confiance à 95 % : 1,72 (1,02-2,91) et 1,21 (1,01-1,44), respectivement).

Il n'est ressorti aucune observation statistiquement significative pour ce qui est des enfants de faible poids à la naissance, prématurés, ayant obtenu un score d'Apgar faible ou atteints de microcéphalie.

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 (ASC_[0-24] : 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, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Registre des grossesses

Il faut encourager les patientes à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry si elles deviennent enceintes. Ce registre sert à collecter des données sur l'innocuité des anticonvulsivants que peuvent prendre les femmes pendant la grossesse pour traiter des affections comme l'épilepsie, les troubles de l'humeur et la douleur chronique. On cherche notamment à déterminer la fréquence des malformations majeures, telles que les malformations cardiaques, le spina bifida et les fentes labiales, chez les nourrissons dont la mère a été exposée à un anticonvulsivant durant la grossesse. Pour s'inscrire au registre, les patientes peuvent composer le numéro sans frais 1-888-233-2334, et pour en savoir davantage, elles peuvent consulter le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

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, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Allaitement

La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (voir [10.3 Pharmacocinétiques, Populations et états pathologiques particuliers, grossesse et allaitement](#)). 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, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Il faut avertir les patientes d'informer leur médecin si elles allaitent.

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce traitement dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Des 1831 patients qui ont reçu de la prégabaline au cours des études portant sur la douleur neuropathique, 528 avaient entre 65 et 74 ans, et 452 avaient franchi le cap des 75 ans.

Aucune différence significative n'a été observée sur le plan de l'efficacité entre ces patients et les sujets plus jeunes. La clairance rénale de la prégabaline administrée par voie orale tendait à diminuer avec l'âge. Cette diminution cadre avec la réduction, elle aussi liée à l'âge, de la clairance de la créatinine. Il peut être nécessaire de réduire la dose de PREGABALIN ORAL SOLUTION chez les patients dont la fonction rénale est altérée en raison de l'âge (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). 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 études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte 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 de la prégabaline, avant sa commercialisation. De ce nombre, 83 % ont été exposés à des doses de 300 mg/jour ou plus, et 32 %, à des doses d'au moins 600 mg/jour. L'exposition à la prégabaline a duré au moins

6 mois, 1 an et 2 ans pour quelque 4010, 2415 et 939 patients, respectivement. Durant les essais comparatifs, 1831 patients souffrant de douleur neuropathique ont pris de la prégabaline. Durant tous les essais, comparatifs ou non, ayant porté sur la fibromyalgie, 3446 sujets ont reçu des doses variant entre 150 et 600 mg/jour de prégabaline. Au total, 969 sujets ont pris de la prégabaline durant au moins 6 mois et 440, durant au moins 1 an. On n'a pas évalué les doses dépassant 600 mg/jour.

Dans le cadre d'une étude comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière, 137 patients ont reçu au hasard un placebo (n = 67) ou de la prégabaline (n =

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

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

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

Les effets indésirables, liés à la dose, survenus le plus souvent durant le traitement sont exposés aux tableaux 4 (neuropathie diabétique périphérique), 5 (névralgies postzostériennes) et 6 (fibromyalgie).

Tableau 4. 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 5. 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 6. 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	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

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, Général, Œdème périphérique*).

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 ($\geq 2\%$) 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*.

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 7. 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)

Par organe ou appareil Terme privilégié	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
Infections et infestations					
Infection	6,1	3,9	7,5	8,4	4,6
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Asthénie	2,4	3,9	1,9	4,4	7,3
Douleur	3,9	5,2	4,2	2,5	4,9
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
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales					
Lésion accidentelle	2,8	5,2	2,4	2,2	5,7
Dorsalgie	0,4	0,0	2,4	1,2	1,9
Troubles gastrointestinaux					
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	0,0	2,2	2,7
Vomissement	1,5	1,3	0,9	2,2	1,1
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique					
Ecchymoses	0,2	2,6	0,5	0,6	0,3
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Œdème périphérique	2,4	3,9	6,1	9,3	12,5

Par organe ou appareil Terme privilégié	Placebo (n = 459) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 77) %	150 (n = 212) %	300 (n = 321) %	600 (n = 369) %
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
Troubles du 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
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Dyspnée	0,7	2,6	0,0	1,9	1,9
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Prurit	1,3	2,6	0,0	0,9	0,0
Affections oculaires					
Vision trouble ^b	1,5	2,6	1,4	2,8	5,7
Conjonctivite	0,2	2,6	1,4	0,6	0,3

^aLes 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.

^bTerme 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 8 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 8. 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)

Névrologies postzostériennes : Le tableau 9 expose tous les effets indésirables, sans égard à leur cause, survenus chez au moins 2 % des patients souffrant de névrologies 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 9. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours des études comparatives avec placebo portant sur les névrologies postzostériennes (effets survenus chez au moins 2 % des patients traités par la prégabaline et plus souvent que dans le groupe témoin)

Par organe ou appareil Terme privilégié	Placebo (n = 398) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Troubles Vasculaires					
Vasodilatation	1,3	2,4	1,0	0,6	0,0
Troubles oculaires					
Vision trouble ^a	2,5	1,2	5,0	5,1	9,1
Diplopie	0,0	0,0	1,7	1,9	3,9
Anormalie de vision	0,3	0,0	1,0	1,6	5,2
Troubles gastrointestinaux					
Sècheresse 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
Troubles généraux et réactions au point d'administration					
Asthénie	4,0	3,6	5,0	2,6	5,2
Douleur	3,8	4,8	4,3	5,4	4,5
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
Infections et Infestations					
Infection	3,5	14,3	8,3	6,4	2,6
Syndrome grippal	1,3	1,2	1,7	2,2	1,3
Lésions, empoisonnement et complications chirurgicales					
Lésion accidentelle	1,5	3,6	2,6	3,2	5,2
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Œdème périphérique	3,5	0,0	7,9	15,7	15,2
Gain pondéral	0,3	1,2	1,7	5,4	6,5
Œdème	1,3	0,0	1,0	2,2	5,8
Hypoglycémie	0,8	2,4	0,3	0,0	0,0
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	9,3	10,7	17,9	31,4	37,0

Par organe ou appareil Terme privilégié	Placebo (n = 398) %	Prégabaline (mg/jour)			
		75 (n = 84) %	150 (n = 302) %	300 (n = 312) %	600 (n = 154) %
Somnolence	5,3	8,3	12,3	17,9	24,7
Céphalées	5,3	4,8	8,9	4,5	8,4
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 ^b	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
Troubles rénaux et urinaires					
Infection des voies urinaires	1,5	0,0	2,3	1,6	3,2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
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
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés					
Éruptions	3,0	2,4	2,0	2,9	5,2

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

^bLes 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.

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 10 présente les effets indésirables le plus souvent invoqués.

Tableau 10. Effets indésirables ayant le plus souvent mené ($\geq 2\%$ des patients) à l'abandon au cours des études comparatives portant sur les névralgies postzostériennes

Terme privilégié dans <i>COSTART</i>	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)

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 11 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 11. Fréquence (%) des effets indésirables survenus durant le traitement au cours d'une étude comparative avec placebo portant sur la douleur neuropathique centrale 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 %
Troubles cardiaques		
Hypotension	0,0	2,9
Troubles auditifs et labyrinthiques		
Acouphènes	0,0	2,9
Troubles oculaires		
Vision trouble ^a	3,0	8,6
Diplopie	1,5	2,9
Troubles gastrointestinaux		

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo n=67 %	Prégabaline (150 - 600 mg/jour) n = 70 %
Sécheresse buccale	3,0	15,7
Constipation	6,0	12,9
Gastroentérite	0,0	2,9
Augmentation de l'appétit	0,0	2,9
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Asthénie	6,0	15,7
Distension abdominale	0,0	4,3
Douleur	1,5	4,3
Infections et infestations		
Infection	6,0	8,6
Syndrome grippal	1,5	2,9
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Œdème	0,0	12,9
Œdème périphérique	6,0	10,0
Gain pondéral	0,0	4,3
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Dorsalgie	1,5	2,9
Cervicalgie	1,5	2,9
Myasthénie	4,5	8,6
Troubles articulaires	0,0	2,9
Troubles du système nerveux		
Somnolence	9,0	41,4
Étourdissements	9,0	24,3
Amnésie	3,0	10,0
Anomalies de la pensée ^b	1,5	8,6
Paresthésie	1,5	5,7
Troubles du langage	1,5	4,3
Fasciculations	0,0	4,3
Syndrome de sevrage	0,0	4,3
Troubles psychiatriques		
Euphorie	0,0	4,3
Troubles rénaux et urinaires		
Incontinence urinaire	3,0	5,7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Ulcères cutanés	1,5	4,3
Alopécie	0,0	2,9
Éruptions cutanées vésiculobulleuses	0,0	2,9
Cellulite	0,0	2,9

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

^b 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.

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 12 présente les effets indésirables invoqués le plus souvent.

Tableau 12. Effets indésirables ayant le plus souvent mené (≥ 2 % des patients) à l'abandon au cours d'une étude comparative portant sur la douleur neuropathique secondaire à une lésion de la moelle épinière

COSTART Terme privilégié	Nombre (%) de Patients	
	Placebo (n = 67)	Prégabaline 150 – 600 mg/jour (n = 70)
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 %). L'asthénie (12,6 %), les nausées (11,7 %) et la constipation (10,7 %) figuraient aussi parmi les effets indésirables fréquents liés au traitement.

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

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

Effets indésirables signalés lors des essais cliniques comparatifs sur la fibromyalgie : Le tableau 13 énumère tous les effets indésirables dont la fréquence a été à la fois ≥ 2 % chez les patients traités par la prégabaline et plus élevée que dans le groupe placebo. Chez la majorité des sujets traités par la prégabaline durant ces études, ces effets ont été d'intensité bénigne à modérée. On a relevé une hausse proportionnelle à la dose de la fréquence des effets indésirables (*voir le tableau 10*). Par ailleurs, la fréquence des effets indésirables sévères n'a pas beaucoup varié entre les doses faibles et élevées de prégabaline.

Tableau 13. 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 du groupe placebo)

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 689) %	Prégabaline (mg/jour)			
		150 (n = 132) %	300 (n = 685) %	450 (n = 687) %	600 (n = 564) %
Troubles auditifs et labyrinthiques					
Vertiges	0,9	1,5	3,1	3,2	3,5
Troubles oculaires					
Vision trouble ^a	1,0	8,3	5,8	6,4	10,1
Troubles gastrointestinaux					
Sécheresse buccale	1,7	6,8	6,7	9,2	9,4

Appareil ou système Terme privilégié	Placebo (n = 689) %	Prégabaline (mg/jour)			
		150 (n = 132) %	300 (n = 685) %	450 (n = 687) %	600 (n = 564) %
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 réactions 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 générale anormale	0,3	0,8	1,9	1,9	2,0
Sensation ébrieuse	0,0	0,8	2,3	1,5	2,1
Infections et infestations					
Sinusite	3,0	3,8	3,6	5,2	4,1
Investigations					
Gain pondéral	2,5	7,6	11,1	10,9	13,7
Troubles métaboliques et nutritionnels					
Hausse de l'appétit	1,3	3,8	3,4	4,5	5,5
Rétention liquidienne	0,7	1,5	2,2	2,0	2,2
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	2,5	3,8	3,6	3,2	4,6
Spasmes musculaires	1,9	2,3	3,4	3,3	3,2
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 de la mémoire	0,6	0,8	2,6	3,5	3,5
Hypoesthésie	0,6	1,5	2,0	2,8	2,3
Tremblements	0,6	0,0	0,6	2,9	3,0
Lethargy	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	0,0	2,0	1,9	2,7

^a Investigator term; summary level term is amblyopia

Abandons pour cause d'effet indésirable au cours des études cliniques comparatives sur la fibromyalgie : Environ 20 % des sujets traités par la prégabaline et 11 % des témoins ayant reçu un placebo ont abandonné l'étude à cause d'un effet indésirable. Le tableau 14 indique les effets indésirables ayant mené le plus souvent à l'abandon, soit les étourdissements (6,1 %) et la somnolence (3,3 %). Le gain de poids (1,1 %), la vision brouillée (0,8 %) et l'œdème périphérique (0,6 %) sont d'autres effets ayant mené à l'abandon durant les études cliniques sur la fibromyalgie. On a noté une hausse proportionnelle à la dose du taux d'abandon pour cause d'effet indésirable.

Tableau 14. Effets indésirables le plus souvent en cause (≥ 2 % des sujets) dans les cas d'abandon au cours des études comparatives sur la douleur associée à la fibromyalgie

Nombre (%) de Patients					
Par organe ou appareil Terme privilégié	Placebo (n = 689)	Prégabaline (mg/jour)			
		150 (n = 132)	300 (n = 685)	450 (n = 687)	600 (n = 564)
Troubles du système nerveux					
Étourdissement	0,4%	1,5%	4,1%	6,6%	9,2%
Somnolence	0,1%	0,8%	2,9%	3,2%	4,6%

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

Après l'arrêt subit ou rapide de la prégabaline, quelques patients ont rapporté la survenue de symptômes, dont l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Au lieu de l'interrompre brusquement, il faut donc mettre fin au traitement en réduisant peu à peu la dose de prégabaline durant au moins 1 semaine (voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#)).

Au cours d'études comparatives portant sur plus de 5 500 patients, 4 % des patients traités par la prégabaline et 1 % des sujets témoins ont mentionné l'euphorie parmi les effets indésirables (voir [4.2.1 Arrêt du traitement](#) et [7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et risque d'abus](#)).

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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 la liste qui suit, on a classé les effets indésirables suivant une terminologie fondée sur celle du dictionnaire COSTART. La fréquence indiquée correspond à la proportion des patients exposés à des doses multiples de prégabaline qui ont ressenti un effet alors qu'ils prenaient de la prégabaline. Il importe de souligner que, même si ces effets indésirables sont survenus durant le traitement par la prégabaline, l'emploi de ce médicament n'est pas nécessairement en cause.

Ces effets, par classe de système ou organe, 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.

Troubles des systèmes sanguins et lymphatique

Peu fréquent : Anémie, leucopénie, thrombocytopénie, lymphadénopathie, anémie hypochrome, une leucocytose, éosinophilie.

Rare : Lymphocytose, pétéchies, anémie ferriprive, cyanose, lymphœdème, polyglobulie, pseudolymphome, anémie mégalo-blastique, 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.

Troubles cardiaques

Fréquent: vasodilatation

Peu fréquent: Palpitation, migraine, tachycardie, anomalie de l'électrocardiogramme, trouble cardiovasculaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque congestive, hémorragie, infarctus du myocarde, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, trouble coronarien, bradycardie, accident vasculaire cérébral, arythmie, ischémie cérébrale, bradycardie sinusale, ischémie myocardique, bloc de branche, bloc auriculo-ventriculaire (AV) du premier degré, artériosclérose, anomalie artérielle, insuffisance cardiaque

Rare: Arrêt cardiaque, tachycardie supraventriculaire, arythmie auriculaire, flutter auriculaire, infarctus cérébral, occlusion coronarienne, cardiomégalie, extrasystoles, pâleur, bloc AV, bloc AV du deuxième degré, cardiomyopathie, allongement de l'intervalle QT, extrasystoles supraventriculaires, hémorragie cérébrale, intoxication digitalique, arythmie ventriculaire, sténose aortique, bigéminisme, insuffisance cardiaque gauche, tachycardie ventriculaire, bloc AV complet, occlusion de la carotide, thrombose de la carotide, cœur pulmonaire, endocardite, bloc cardiaque, fragilité accrue des capillaires, anévrisme intracrânien, tachycardie nodale, intervalle QT plus court, élévation du segment ST, inversion de l'onde T.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

Fréquent: Otite moyenne

Peu fréquent: acouphène, douleur auriculaire, trouble auriculaire, surdité, otite externe

Rare: Hyperacousie

Troubles endocriniens

Peu fréquent: Diabète, hypothyroïdie

Rare: hyperprolactinémie, trouble thyroïdien, augmentation du taux d'hormone folliculostimulante, hyperthyroïdie, thyroïdite, insuffisance surrénalienne, trouble parathyroïdien, cancer de la thyroïde, néoplasie thyroïdienne, virilisme, déséquilibre hormonal.

Troubles oculaires

Fréquent: Trouble oculaire, conjonctivite

Peu fréquent: Trouble rétinien, douleur oculaire, cataracte spécifiée, sécheresse oculaire, trouble de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, hémorragie oculaire, photophobie, glaucome, trouble du vitré, lésion de la cornée, trouble de la réfraction, blépharite, œdème rétinien, anomalie de l'accommodation

Rare: Kératite, mydriase, 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, occlusion de l'artère rétinienne.

Troubles gastrointestinaux:

Fréquent: Nausées, diarrhée, anorexie, trouble digestif

Peu fréquent: Gastroentérite, trouble dentaire, abcès périodontique, colite, gastrite, pyalisme, 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 dysgueusie, agueusie

Rare: 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, ténésme, douleur biliaire, fécalome, parodontite, colite ulcéreuse, stomatite aphteuse, cancer gastro-intestinal, gastrite hémorragique, nausées, vomissements et diarrhée, hypertrophie des glandes salivaires, atonie gastrique, diarrhée sanglante, cardiospasme, ulcère duodéal, augmentation du taux de gamma-glutamyl transférase, hématurie, 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, trouble des muqueuses, ascites, haleine fétide.

Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquent: Fièvre, œdème généralisé

Peu fréquent: Frissons, malaise, surdosage, réaction non évaluable, , distension abdominale

Rare: Bienfait inattendu, frissons et fièvre, obnubilation, réaction au point d'injection, hypothermie, hémorragie au point d'injection, surdosage intentionnel, mort, mort subite, erreur de médication, choc, tolérance réduite, douleur au point d'injection.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent: anomalies des résultats des épreuves de la fonction hépatique

Rare: Ictère, ictère cholestatique, hépatite, sensibilité hépatique

Troubles du système immunitaire

Fréquent: Réaction allergique

Rare: Réaction anaphylactique, trouble du système immunitaire.

Infections et Infestations

Fréquent: Syndrome grippal

Peu fréquent: Candidose, infection virale, abcès, septicémie.

Rare: Infection fongique, infection bactérienne.

Investigations

Peu fréquent: anomalie des résultats des épreuves de laboratoire, augmentation des concentrations du médicament, augmentation du taux d'ASAT, augmentation du taux d'ALAT, augmentation du taux d'amylase, augmentation du taux des phosphatases alcalines, augmentation de la créatininémie, augmentation du taux d'azote uréique du sang

Rare: diminution des concentrations du médicament, effet accentué du médicament, augmentation des titres des gamma-globulines

Troubles métaboliques et nutritionnels

Fréquent: Hyperglycémie, hypoglycémie, hypokaliémie, hypercholestérolémie, perte de poids, hyperlipidémie, hyperuricémie hyponatrémie, goutte, déshydratation, cicatrisation anormale

Rare: 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, hypernatrémie, hypophosphatémie, acidose lactique, obésité.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquent: Arthralgie, myalgie, arthrite, crampes dans les jambes, myasthénie, dorsalgie

Peu fréquent: Trouble tendineux, arthrose, trouble articulaire, trouble osseux, ténosynovite, bursite, contracture tendineuse, ostéoporose, rupture de tendon, douleur osseuse, cervicalgie.

Rare: Polyarthrite rhumatoïde, ostéomyélite, rhabdomyolyse, myopathie, atrophie musculaire, myosite, arthrite infectieuse, néoplasme osseux, anomalie congénitale de l'appareil locomoteur, fracture pathologique, torticolis.

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (incluant kystes et polypes)

Peu fréquent: Néoplasme, néoplasme mammaire, kyste, carcinome, carcinome cutané.

Rare: Adénome, sarcoma, néoplasme cervical, cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire, urogenital néoplasie génito-urinaire cancer de la vessie, cancer du sein, cancer de la prostate, néoplasie prostatique, cancer du poumon, cancer de la peau.

Troubles du système nerveux

Fréquent: Insomnie, hypertonie, neuropathie

Peu fréquent: Ralentissement des réflexes, trouble du sommeil, hyperkinésie, dysarthrie, hyperesthésie, hypokinésie, paresthésie péribuccale, névralgie, trouble vestibulaire, aphasie, trouble moteur, hyperalgésie, apathie, hypotonie, convulsions, paralysie faciale

Rare: Névrite, , dépression du SNC, néoplasie du SNC, névrose, syndrome extrapyramidal, méningite, hémiplégie, augmentation des réflexes, acathisie, œdème cérébral, stimulation du SNC, dyskinésie, encéphalopathie, pied tombant, crise épileptique tonico-clonique, hypoalgésie, névrite périphérique, arachnoïdite, syndrome cérébelleux, rigidité pallidale, démence, dystonie, syndrome de Guillain-Barré, hémorragie intracrânienne, sclérose en plaques, myélite, hémorragie sous-arachnoïdienne.

Troubles psychiatriques

Fréquent: Anxiété, baisse de la libido, dépersonnalisation

Peu fréquent: tentative de suicide, rêves anormaux, hostilité, hallucinations, trouble de la personnalité, augmentation de la libido, psychose

Rare: Pharmacodépendance, réaction paranoïde, réaction maniaque, délirium, syndrome de sevrage, dépression psychotique, accoutumance, réaction schizophrénique.

Troubles rénaux et urinaires

Peu fréquent: Mictions fréquentes, incontinence urinaire, cystite, trouble de la miction, dysurie, hématurie, trouble prostatique, urgence mictionnelle, calculs rénaux, dysfonctionnement rénal, néphrite, anomalie urinaire, rétention urinaire, trouble des voies urinaires , oligurie, polyurie, albuminurie, pyurie

Rare: insuffisance rénale aiguë, diminution de la clairance de la créatinine, néphrose, nycturie, maladie polykystique des reins, glycosurie, douleur rénale, pyélonéphrite, insuffisance rénale, augmentation du taux de l'antigène prostatique spécifique, calculs vésicaux, cristallurie d'oxalate de calcium, glomérulite, hydronéphrose, douleur urétrale, urétrite.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins

Fréquent: Anorgasmie

Peu fréquent: Douleur pelvienne, éjaculation anormale, métrorragie, candidose vaginale, vaginite, dysménorrhée, douleur mammaire, trouble menstruel, aménorrhée, ménorragie, hémorragie vaginale, leucorrhée, ménopause

Rare: Trouble pénien, frottis vaginal douteux, mastose sclérokystique, gros fibromes utérins, hypertrophie mammaire, cervicite, trouble du col utérin, lactation féminine, gynécomastie, hypoménorrhée, mastite, abcès mammaire, épидидymite, orchite, salpingite, trouble génito-urinaire, urolithiase, trouble utérin, trouble vulvo-vaginal, balanite, dyspareunie, trouble endométrial, grossesse involontaire, anomalie génito-urinaire, hémorragie utérine.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Fréquent: Sinusite, rhinite, dyspnée, intensification de la toux, pneumonie, trouble pulmonaire

Peu fréquent: Asthme, épistaxis, laryngite, altération de la voix, trouble respiratoire, augmentation des expectorations, embolie pulmonaire

Rare: Apnée, emphysème, pneumonie par aspiration, œdème pulmonaire, trouble pleural, atelectasie, hémoptysie, hoquet, hypoxie, laryngisme, fibrose pulmonaire, effusion pleurale, dysfonctionnement pulmonaire, hypertension pulmonaire, bâillements, bronchectasie, bronchiolite, hyperventilation, néoplasie laryngée, trouble de la cloison nasale, pneumothorax, parosmie.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquent: Prurit, transpiration, trouble cutané, acné, sécheresse de la peau, alopecie, ulcère cutané, herpès, urticaire, trouble unguéal, eczéma, zona, néoplasme bénin de la peau, dermatite fongique, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse, furonculose, changement de couleur de la peau, hypertrophie cutanée, psoriasis, séborrhée, hirsutisme

Rare: Nodule cutané, œdème angioneurotique, candidose cutanée, atrophie cutanée, dermatite exfoliatrice, éruption pustuleuse, ichthyose, nodule sous-cutané, diminution de la transpiration, trouble capillaire, dermatite lichénoïde, mélanose, miliaire, éruption purpurique, nécrose cutanée, syndrome de Stevens-Johnson.

Procédures chirurgicales et médicales

Peu fréquent: Hernie

Rare: Surdosage accidentel.

Troubles vasculaires

Fréquent: Hypertension

Peu fréquent: Angiopathie périphérique, hypotension, hypotension orthostatique, trouble vasculaire, thrombophlébite profonde, phlébite, trouble vasculaire rétinien, varices

Rare: Anomalie vasculaire, thrombophlébite, thrombose, gangrène périphérique, trouble vasculaire cérébral, embolie dans les membres inférieurs, thrombose veineuse de la rétine, céphalée vasculaire, vasculite.

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.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude 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, Altération de la fonction rénale](#)). Il n'est pas nécessaire de soumettre systématiquement les patients traités par la prégabaline à une surveillance thérapeutique ni à des épreuves de laboratoire (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil musculosquelettique, Élévation du taux de créatine kinase](#)).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les déclarations spontanées d'effets indésirables après la commercialisation sont listés ci-bas. Étant donné que ces effets sont déclarés spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude. En outre, le lien de causalité entre ces effets et la prise de la prégabaline n'a pas été clairement établi.

Troubles cardiaques: Insuffisance cardiaque congestive

Troubles oculaires: Diplopie, vision brouillée, trouble de la vision, perte de vision, troubles de l'accommodation, œdème palpébral et de rougeur

Troubles gastrointestinaux : Diarrhée, sècheresse buccale, nausées, vomissements, réduction de l'activité du tube digestif inférieur (occlusion intestinale, iléus paralytique et constipation)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Fatigue, se sentir mal, douleur

Troubles du système immunitaire: Hypersensibilité, Œdème angioneurotique

Troubles du système nerveux: Étourdissements, céphalées, somnolence, ataxie, coma, anomalie de la coordination, dysarthrie, trouble de la mémoire, altération mentale, paresthésie, tremblements, perte de consciences, troubles du langage, encéphalopathie, convulsions, incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal

Troubles psychiatriques: Confusion mentale, euphorie, agressivité, dépression, insomnie, trouble psychotique, comportement et idées suicidaires (manifestations de type suicidaire (suicide, tentative de suicide et idées suicidaires))

Troubles rénaux et suicidaires: Rétention urinaire, insuffisance rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: Dyspnée, 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 de la peau et des tissus sous-cutanés : Hyperhidrose, prurit, réactions cutanées graves incluant syndrome de Stevens-Johnson (SJS), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (TEN), dermatite exfoliatrice, troubles cutanés bulleux, érythème polymorphe

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

- L'usage concomitant de PREGABALIN ORAL SOLUTION et d'opioïdes pourrait entraîner une dépression respiratoire, une sédation profonde, une syncope et le décès (voir [3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

En raison d'un effet pharmacologique additif, l'emploi concomitant de dépresseurs du SNC (p. ex. gabapentine, prégabaline, baclofène et alcool) et d'opioïdes augmente le risque de dépression respiratoire, de sédation profonde, de coma et de décès. L'administration concomitante de ces médicaments doit être prescrite aux patients chez qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates seulement. Il faut limiter les doses et la durée au minimum nécessaire. Il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de dépression respiratoire et de sédation (voir [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Dépression respiratoire](#); [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Administration avec des opioïdes](#) et [7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines](#)).

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 la prégabaline soit mis en jeu dans des interactions pharmacocinétiques.

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 15 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC (ex., Opioides, benzodiazépines et alcool)	EC	<p>La prégabaline semble jouer un rôle additif dans l'altération des fonctions cognitives et motrices globales causée par les opioïdes, les benzodiazépines et l'alcool.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>Voir 3 Encadré sur les mises en garde et précautions importantes, 7 Mises en garde et précautions, Système nerveux, Dépression respiratoire; Administration avec des opioïdes</p>
Thiazolidinedione, agents antidiabétiques	EC	<p>Le gain pondéral et l'œdème périphérique étaient plus fréquents chez les patients qui prenaient à la fois la prégabaline et un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones que chez ceux qui prenaient l'un ou l'autre de ces médicaments. La majorité des patients faisant usage d'un antidiabétique de la classe des thiazolidinediones dans la base de données sur l'innocuité globale avaient participé à des études sur la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique.</p>	<p>Comme les antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones ou la 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 PREGABALIN ORAL SOLUTION et de tels agents exige la prudence (voir 7 Mises en garde et précautions, Œdème périphérique).</p>

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique; PBPK = modélisation pharmacocinétique fondée sur la physiologie; popPK = modélisation pharmacocinétique de la population

Autres études portant sur les interactions médicament-médicament

Agents antiépileptiques

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

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

Gabapentine : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline et de la gabapentine ont fait l'objet d'une étude chez 12 sujets en bonne santé ayant simultanément reçu des doses uniques de 100 mg de prégabaline et de 300 mg de gabapentine, ainsi que chez 18 sujets sains ayant reçu des doses multiples et concomitantes de 200 mg de prégabaline et de 400 mg de gabapentine toutes les 8 heures. Or, l'administration conjointe d'une dose unique ou de multiples doses de prégabaline et de gabapentine n'a eu aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de la gabapentine. La vitesse d'absorption de la prégabaline a toutefois diminué de 26 % (dose unique) et de 18 % (doses multiples) environ, comme en témoigne la réduction des concentrations maximales (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'éthinyl estradiol (1 mg/35 µg, respectivement) à l'état d'équilibre chez des sujets sains.

Diurétiques, hypoglycémiantes oraux et insuline

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

9.5 Interactions médicament-aliment

La prise d'aliments avec la prégabaline entraîne une réduction de la vitesse d'absorption de ce médicament, qui se traduit par une diminution d'environ 25 à 30 % de la 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-plante médicinale

Il n'existe aucune interaction connue entre la prégabaline et les herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

La prégabaline se lie à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques sensibles au voltage dans les cellules du système nerveux, y compris le cerveau. *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.

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 alpha2-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.

10.2 Pharmacodynamie

La prégabaline exerce une activité analgésique.

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

Étude de l'appréciation de l'effet du médicament

Durant une étude portant sur des utilisateurs occasionnels (n = 15) de sédatifs ou d'hypnotiques, y compris d'alcool, la prise d'une seule dose de 450 mg de prégabaline a produit un effet qualifié de « bon », d'« euphorisant » et d'« agréable », comparable à celui d'une seule dose de 30 mg de diazépam ([voir 7 Mises en garde et précautions, Dépendance, tolérance et/ou risque d'abus](#)).

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

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 16 expose les concentrations plasmatiques moyennes à l'état d'équilibre de prégabaline en fonction du temps après l'administration de 75, 300 et 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 8 heures (3 f.p.j.), et de 600 mg/jour en doses également fractionnées toutes les 12 heures (2 f.p.j.). La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire dans toute la gamme posologique quotidienne recommandée. Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline varient peu d'un sujet à un autre (< 20 %).

Tableau 16. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la prégabaline (% c.v.^a) à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Dose (mg)	Schéma	Dose quotid. (mg/jour)	n	C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (h)	C _{min} (mcg/mL)	ASC(0-t) (mcg•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/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} : 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

CL/F : Clairance rénale (administration par voie orale)

a. Pourcentage de coefficient de variation.

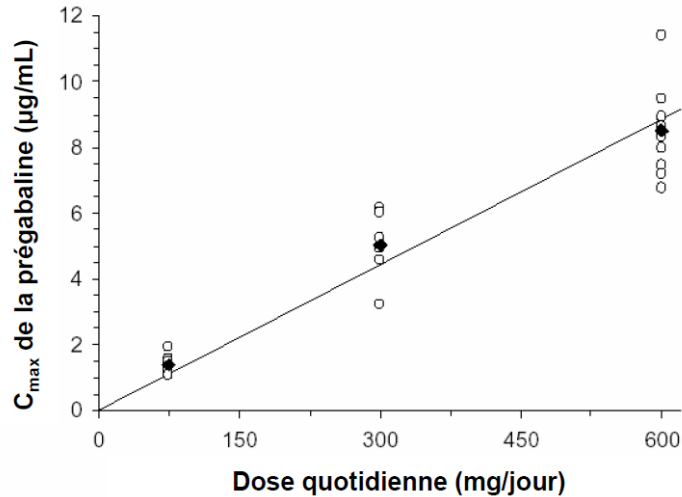
b. Dose quotidienne totale administrée en doses également fractionnées toutes les 8 heures.

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 (◊).

Solution orale : La prégabaline est bien absorbée lorsqu'elle est administrée par voie orale sous forme de solution. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure. Dans une étude de biodisponibilité relative comparant la pharmacocinétique de 300 mg de prégabaline en solution orale à celle de 300 mg de prégabaline en capsules chez des sujets sains, les rapports solution/capsules des moyennes géométriques de la C_{max} et de l'ASC étaient respectivement de 102% et de 101%. (Voir [14.2 Études de biodisponibilité comparatives](#)).

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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réglage de la posologie fondé sur la fonction rénale](#)).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline n'ont pas fait l'objet d'étude chez l'enfant. Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce traitement chez les enfants
- **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 7.1.4 Personnes âgées et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées \[≥ 65 ans\]](#)).
- **Sexe** : Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les hommes et les femmes, pour peu que le réglage posologique tienne compte des écarts liés au sexe dans la clairance de la créatinine.
- **Grossesse et allaitement** : Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline administrée à raison de 150 mg toutes les 12 heures (dose quotidienne de 300 mg) ont été évaluées 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.
- **Origine ethnique** : Selon une analyse pharmacocinétique démographique des données tirées du programme d'études cliniques de phases II et III, le lien entre la dose quotidienne de prégabaline et l'exposition au médicament est similaire chez les Blancs, les Noirs et les Hispaniques.
- **Insuffisance rénale** : Comme les reins constituent la principale voie d'élimination de la prégabaline, une réduction de la dose s'impose chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. L'hémodialyse élimine efficacement la prégabaline du plasma, puisqu'une séance de 4 heures abaisse les concentrations plasmatiques de quelque 50 %. La dose doit donc être modifiée chez les patients dialysés ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Réglage de la posologie fondé sur la fonction rénale](#)).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conservez entre 15°C et 25°C dans son contenant d'origine, en position verticale. Jeter 90 jours après ouverture de la bouteille.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

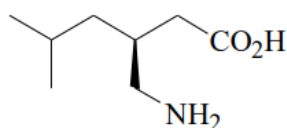
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : prégabaline

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₈H₁₇NO₂, 159,23

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La prégabaline est un solide cristallin blanc. Elle est soluble dans l'eau ainsi que dans les solutions aqueuses basiques et acides.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Neuropathie diabétique périphérique

Tableau 17. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la neuropathie périphérique diabétique

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
DPN1	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	150 ou 600 mg/jour (en 3 prises fractionnées), voie orale, 6 semaines	246	57 ans (46-67)	149 H 97 F
DPN2	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	75, 300 ou 600 mg/jour (en 3 prises fractionnées), voie orale, 5 semaines	337	59 ans (26-85)	202 H 135 F
DPN3	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	300 mg/jour (100 mg 3 f.p.j.), voie orale, 8 semaines	146	59 ans (48-71)	82 H 64 F

DPN4	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	150, 300 ou 300/600 mg/jour Afin d'obtenir des expositions équivalentes, on a administré 300 ou 600 mg/jour de prébagaline (en 2 prises fractionnées) aux membres du groupe 300/600 mg/jour, selon la clairance de la créatinine mesurée chez eux Voie orale, 12 semaines	395	58 ans (47-70)	219 H 176 F
------	---	---	-----	----------------	----------------

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

Tableau 18. Résultats de l'étude DPN1 sur la neuropathie périphérique diabétique

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 : pas significativement plus favorable que le placebo 600 mg/jour : significativement plus favorable 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 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 19. Résultats de l'étude DPN2 sur la neuropathie périphérique diabétique

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 plus favorable que le placebo ($p = 0,0001$) 600 mg/jour : significativement plus favorable 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 les tableaux 7 et 8 sous [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 20. Résultats de l'étude DPN3 sur la neuropathie périphérique diabétique

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 plus favorable que le placebo ($p = 0,0001$)	
Proportion de répondeurs	300 mg/jour : 40 %	15 % ($p = 0,001$)

Tableau 21. Résultats de l'étude DPN4 sur la neuropathie périphérique diabétique

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 : pas significativement plus favorable que le placebo 300/600 mg/jour : significativement plus favorable 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 sévère, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était la réduction des scores moyens attribués à la douleur à la fin de l'essai (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement durant le traitement). Les analyses supplémentaires ont porté sur les scores moyens calculés durant chaque semaine de l'étude et la proportion de répondants (patients dont le score moyen à la fin de l'essai avait diminué d'au moins 50 % par rapport au score de départ). Les paramètres d'évaluation secondaires comprenaient les scores attribués quotidiennement aux perturbations du sommeil et sur l'échelle d'impression globale du patient à propos de l'évolution de son état (échelle PGIC). La moyenne des scores attribués au sommeil a été calculée à la dernière évaluation menée ainsi que durant chaque semaine de l'essai. L'évaluation finale effectuée sur l'échelle PGIC portait sur l'évolution de l'état global du patient depuis le début de l'essai; cette échelle catégorique comporte 7 points allant de « très nette amélioration » à « très nette détérioration ».

Néuralgies postzostériennes

Tableau 22. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur les néuralgies postzostériennes

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
PHN1	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	150 ou 300 mg/jour (en 3 prises fractionnées), voie orale, 8 semaines	238	72 ans (32-96)	107 H 131 F
PHN2	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	300 ou 600 mg/jour (selon la clairance de la créatinine mesurée), voie orale, 8 semaines	173	71 ans (60-82)	81 H 92 F
PHN3	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et comportant l'emploi de doses fixes	150, 300 ou 300/600 mg/jour Afin d'obtenir des expositions équivalentes, on a administré 300 ou 600 mg/jour de prébagaline (en 2 prises fractionnées) aux membres du groupe 300/600 mg/jour, selon la clairance de la créatinine mesurée chez eux Voie orale, 13 semaines	368	71 ans (18-92)	168 H 200 F

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 la prébagaline.

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

Tableau 23. Résultats de l'étude PHN1 sur les névralgies postzostériennes

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 plus favorable que le placebo ($p = 0,0002$) 300 mg/jour : significativement plus favorable que le placebo ($p = 0,0002$)	
Proportion de répondeurs	150 mg/jour : 26 % 300 mg/jour : 28 %	10 % ($p = 0,006$ pour chaque dose)

On avait admis à cette étude des patients dont la clairance de la créatinine était plus lente (de 30 à 60 mL/min) et qui ont été répartis dans les groupes de traitement de manière aléatoire.

Tableau 24. Résultats de l'étude PHN2 sur les névralgies postzostériennes

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 plus favorable que le placebo ($p = 0,0001$)	
Proportion de répondeurs	300/600 mg/jour : 50 %	20 % ($p \leq 0,001$)

Tableau 25. Résultats de l'étude PHN3 sur les névralgies postzostériennes

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 plus favorable que le placebo ($p = 0,0077$) 300 mg/jour : significativement plus favorable que le placebo ($p = 0,0016$) 300/600 mg/jour : significativement plus favorable 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 sévère, 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 ».

Études portant sur la neuropathie périphérique diabétique et les névralgies postzostériennes (analyse d'ensemble)

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

Durant les essais cliniques comparatifs portant sur la neuropathie diabétique et les névralgies postzostériennes, la prégabaline administrée 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 26. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur les lésions de la moelle épinière

No. d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe
SCI1	Étude multicentrique, comparative avec placebo, à double insu et à répartition aléatoire	Doses croissantes de 150, 300 et 600 mg/jour administrées en 2 prises fractionnées, et réglées en fonction de la réponse et de la tolérance des patients, à intervalles de 1 semaine jusqu'à la 3 ^e semaine de traitement au plus tard; les patients conservaient ensuite la même dose jusqu'à la fin de l'étude, voie orale, 12 semaines	137	50 ans (21-80)	114 H 23 F

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 sévère, donc avoir obtenu un score de départ moyen d'au moins 4 (moyenne des 7 derniers scores attribués quotidiennement avant le début du traitement). Tant dans le groupe placebo que dans le groupe prégabaline, la majorité des patients prenaient en plus des analgésiques, des anti-inflammatoires et des antidépresseurs contre la douleur durant l'étude. Comme dans le groupe prégabaline, les patients du groupe placebo ont suivi un schéma posologique avec 2 prises par jour, se conformant au même protocole de réglage à l'insu pour la phase de traitement à double insu de 12 semaines. Dans le groupe prégabaline, 70 % des patients ont participé à l'étude jusqu'à la fin, contre 55,2 % dans le groupe placebo.

Après l'étude comparative avec placebo menée à double insu durant 12 semaines, 103 patients ont reçu de la prégabaline dans le cadre d'une phase ouverte de prolongation de l'étude (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). Des congés thérapeutiques obligatoires (allant de 3 à 28 jours) étaient prévus tous les 3 mois durant la phase ouverte de prolongation. Les patients dont la douleur réapparaissait durant ces congés pouvaient reprendre leur traitement par la prégabaline pour une période supplémentaire de 3 mois. La durée médiane du traitement lors de la phase ouverte s'est établie à 545 jours. La durée médiane du traitement au cours des phases à double insu et ouverte pour les sujets ayant prolongé leur traitement durant la phase de prolongation s'est établie à 608 jours.

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

Tableau 27. Résultats de l'étude SCI1 sur les lésions de la moelle épinière

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 significativement supérieure par rapport au début de l'étude ($p < 0,001$). Cette différence entre les groupes de traitement s'est montrée significative dès la première semaine de traitement et s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude.	
Proportion de répondants	≥ 30 % : 42 % ≥ 50 % : 22 %	30 % : 16 % 50 % : 8 %

Fibromyalgie

Tableau 28. Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur la fibromyalgie

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
F1	Étude multicentrique, comparative avec placebo, en mode parallèle, à double insu et à répartition aléatoire	150,300 ou 450 mg/jour (en 3 prises fractionnées), voie orale, 8 semaines	529	48,6 ans (20-78)	45 H 484 F
F2	Étude multicentrique, comparative avec placebo, en mode parallèle, à double insu et à répartition aléatoire	300, 450 ou 600 mg/jour (en 2 prises fractionnées), voie orale, 13 semaines	748	48,8 ans (18-82)	42 H 706 F
F3	Étude multicentrique, comparative avec placebo, en mode parallèle, à double insu et répartition aléatoire, menée chez une population sélectionnée seulement	300, 450 ou 600 mg/jour (en 2 prises fractionnées), voie orale, 14 semaines	745	50,1 ans (18-81)	41 H 704 F
F4	Étude multicentrique, comparative avec placebo, en mode parallèle, à double insu et répartition aléatoire, menée chez une population sélectionnée seulement	300, 450 ou 600 mg/jour (en 2 prises fractionnées), voie orale, 14 semaines	735	48,5 ans (20-81)	63 H 672 F

Pour être admis, les sujets devaient souffrir d'une douleur modérée ou sévère, 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 29. Résultats de l'étude F1 sur la fibromyalgie

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 significativement supérieure par rapport au début de l'étude ($p < 0,005$), seulement à la posologie de 150 mg 3 f.p.j.	
Proportion de répondeurs	50 mg 3 f.p.j. : 78 % 100 mg 3 f.p.j. : 83 % 150 mg 3 f.p.j. : 75 %	74 %

On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 30. Résultats de l'étude F2 sur la fibromyalgie

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 significativement supérieure par rapport au début de l'étude ($p < 0,05$), à toutes les posologies étudiées	
Proportion de répondeurs	150 mg 3 f.p.j. : 66 % 225 mg 3 f.p.j. : 66 % 300 mg 3 f.p.j. : 58 %	68 %

On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 31. Résultats de l'étude F3 sur la fibromyalgie

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 significativement supérieure par rapport au début de l'étude ($p < 0,0005$), à toutes les posologies étudiées	
Proportion de répondeurs	150 mg 2 f.p.j. : 67,2 % 225 mg 2 f.p.j. : 65,8 % 300 mg 3 f.p.j. : 60,1 %	67,9 %

On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

Tableau 32. Résultats de l'étude F4 sur la fibromyalgie

Paramètres d'évaluation principaux	Valeur associée et signification statistique de cette valeur à des posologies données	Valeur associée et signification statistique de cette valeur (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 significativement supérieure par rapport au début de l'étude ($p < 0,05$), seulement à la posologie de 225 mg 2 f.p.j.	
Proportion de répondeurs	150 mg 2 f.p.j. : 67 % 225 mg 2 f.p.j. : 73 % 300 mg 2 f.p.j. : 65 %	76 %

On a observé une hausse proportionnelle à la dose du nombre des effets indésirables et des abandons pour cause d'effets indésirables (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

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

Dans une étude d'observation des rechutes à long terme de 26 semaines, on a comparé la prégabaline à un placebo. Les sujets qui répondaient aux critères diagnostiques de la fibromyalgie de l'American College of Rheumatology (antécédents de douleurs diffuses depuis 3 mois et présence d'une douleur à au moins 11 des 18 points sensibles) et avaient un score ≥ 40 mm à l'échelle analogique visuelle (EVA) de la douleur étaient admissibles à la phase sans insu d'optimisation de la dose de 6 semaines. Durant cette phase, on a réglé la dose quotidienne totale à 300, à 450 ou à 600 mg. Pour conclure qu'un sujet répondait favorablement à la prégabaline, il devait bénéficier d'une réduction d'au moins 50 % de la

douleur à l'échelle EVA et d'une « grande amélioration » ou d'une « très grande amélioration » à l'échelle PGIC. Au total,

566 sujets répondant au traitement par la prégabaline ont été répartis aléatoirement pour recevoir en double insu soit leur dose optimisée de la prégabaline (279 sujets), établie durant la phase sans insu (poursuite du traitement), soit un placebo (287 sujets; arrêt du traitement). Cette phase à double insu a duré 26 semaines au maximum. Le traitement par la prégabaline s'est associé à un intervalle significativement plus long avant l'épuisement de la réponse comparativement au placebo ($p < 0,0001$) et à moins de rechutes (32 %) comparativement au placebo (61 %). Parmi les sujets répondant à la prégabaline qui ont continué de le prendre durant la phase à double insu, 38 % ont terminé les 26 semaines de traitement, comparativement à 19 % de ceux qui ont reçu un placebo. Tous les résultats obtenus avec les paramètres d'évaluation supplémentaires et secondaires étayent la principale mesure de l'efficacité.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence randomisée, équilibrée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose unique (dose de 300 mg : 15 mL x 20 mg/mL de solution orale ou 1 x capsule à 300 mg) capsule, croisée, de la solution de PREGABALIN ORAL SOLUTION (ORB PHARMA, division de Laboratoires Odan Ltée.) et LYRICA® capsules (BGP Pharma ULC) a été menée chez des sujets mâles, adultes, en bonne santé et dans des conditions à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau récapitulatif des études de biodisponibilité comparatives

Prégabaline (1 x300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (mcg·h/mL)	70.31 71.31 (17.06)	69.61 70.73 (18.23)	101.0	99.4 - 102.6
ASC _I (mcg·h/mL)	71.70 72.81 (17.76)	71.22 72.48 (19.08)	100.7	99.1 - 102.3
C _{MAX} (mcg/mL)	8.36 8.49 (17.70)	8.19 8.30 (17.17)	102.0	95.6 - 108.9
T _{MAX} ³ (h)	1.00 (0.50 - 2.00)	1.75 (0.75 - 4.00)		
T _½ ⁴ (h)	6.22 (14.18)	6.29 (14.41)		

¹ PREGABALIN ORAL SOLUTION (prégabaline) solution orale, 20 mg/mL (Orb Pharma. Division de Laboratoires Odan Ltée)

² LYRICA (prébagaline) capsules, 300 mg, (BGP Pharma ULC, Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15 Microbiologie

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

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale

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 33 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 33. Études portant sur l'administration de doses répétées de prégabaline par voie orale

Espèce	Durée (Semaine)	Doses (min.-max.) (mg/kg)
Rat	2	500-2500
	4	500-5000
	4	50-250
	13	50-1250
	26/52	50-500
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.

Durant l'étude de la toxicité de doses multiples menée sur le rat et le singe, on a observé des lésions cutanées dont la cause est inconnue. Le risque de lésions cutanées est 2 fois plus élevé à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour chez l'humain. Les lésions cutanées plus sévères, 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.

Génotoxicité

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.

Cancérogénicité

Une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence des tumeurs vasculaires malignes (angiosarcomes) a été observée chez des souris de 2 souches (B6C3F1 et CD-1) qui avaient reçu de la prégabaline à même leur nourriture, à raison de 200, 1000 ou 5000 mg/kg durant 2 ans. L'exposition plasmatique à la prégabaline (ASC) chez les souris ayant reçu la plus faible dose liée à l'augmentation de la fréquence d'angiosarcome était à peu près égale à l'exposition observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. La dose sans effet inducteur sur l'angiosarcome chez la souris n'a pas été établie. Durant une étude approfondie menée sur des souris B6C3F1 femelles, on a observé une élévation de la fréquence d'angiosarcome, conforme aux résultats des études antérieures, durant l'exposition chronique (24 mois) à des doses de prégabaline de 1000 mg/kg, mais pas de 50 ou 200 mg/kg. L'abandon des doses de 1000 mg/kg après 12 mois n'a pas entraîné de baisse significative de la fréquence d'angiosarcome relevée après 24 mois. Durant 2 études menées sur des rats Wistar, aucun signe de cancérogénicité n'a été observé après l'administration de prégabaline à même la nourriture, durant 2 ans à des doses (50, 150 ou 450 mg/kg chez le mâle et 100, 300 ou 900 mg/kg chez la femelle) entraînant chez le mâle et la femelle une exposition plasmatique équivalant respectivement à près de 14 et de 24 fois celle qu'on observe chez l'être humain à la dose maximale recommandée. La portée clinique de cette observation effectuée chez la souris est inconnue.

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 pour la reproduction et le développement

Bien que l'estrus et le diestrus aient été prolongés chez des rates exposées à des doses de 1250 et 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, Santé reproductive](#)).

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, Santé reproductive](#)).

La prégabaline passe dans le lait de la rate en lactation. Étant donné le risque d'exposition chez le nourrisson, l'allaitement est déconseillé (voir [7.1.2 Allaitement](#)).

17 Monographies de référence

- 1- Lyrica® capsules, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 150 mg, 225 mg, 300 mg, numéro de contrôle 279480, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (2024-03-04)

Renseignements destinés aux patients

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **PREGABALIN ORAL SOLUTION**

Solution orale de prégabaline

Ces Renseignements destinés aux patients sont rédigés pour la personne qui prendra **PREGABALIN ORAL SOLUTION**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patients sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **PREGABALIN ORAL SOLUTION**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Encadré sur les « mises en garde et précautions importantes »

La prise de PREGABALIN ORAL SOLUTION avec des médicaments opioïdes, des benzodiazépines, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites) peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Pourquoi utilise-t-on PREGABALIN ORAL SOLUTION?

PREGABALIN ORAL SOLUTION est utilisé chez les adultes pour traiter la douleur que causent les nerfs endommagés par:

- le diabète
- le zona
- une lésion de la moelle épinière

PREGABALIN ORAL SOLUTION est aussi utilisé pour traiter la douleur associée à une maladie appelée fibromyalgie (douleur généralisée).

Comment PREGABALIN ORAL SOLUTION agit-il?

PREGABALIN ORAL SOLUTION agit en diminuant le nombre de signaux transmis dans le corps. Cela permet de calmer les cellules nerveuses trop sensibles ce qui aide à soulager la douleur.

Quels sont les ingrédients de PREGABALIN ORAL SOLUTION ?

Ingrédient médicamenteux: prégabaline

Ingrédients non médicinaux: arôme de fraise, hydrogénophosphate disodique, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, eau purifiée, parahydroxybenzoate de méthyle, propylène glycol, sucralose.

PREGABALIN ORAL SOLUTION se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution orale: 20 mg /mL

N'utilisez pas PREGABALIN ORAL SOLUTION dans les cas suivants:

- Si vous êtes allergique à la prégabaline ou à un autre ingrédient de **PREGABALIN ORAL SOLUTION**.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PREGABALIN ORAL SOLUTION , afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée. Informez- le de toutes vos maladies et vos états de santé, notamment si vous:

- avez des problèmes rénaux.
- avez des problèmes de respiration ou une maladie respiratoire.
- êtes enceinte, croyez l'être ou avez l'intention de le devenir.
- allaitez. La prégabaline passe dans le lait maternel et on ne sait pas si cela peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre médecin: vous devez soit choisir le traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION soit l'allaitement, car vous ne pouvez pas choisir les deux.
- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament.
- avez déjà eu une maladie du cœur ou de l'insuffisance cardiaque.
- avez déjà eu des problèmes du tractus gastro-intestinal inférieur (constipation, intestin bloqué ou paralysé), ou vous prenez des médicaments pouvant causer de la constipation.
- avez actuellement, ou avez déjà eu des problèmes d'abus, d'emploi détourné, de dépendance physique ou de toxicomanie.

Autres mises en garde à connaître:

Grossesse : PREGABALIN ORAL SOLUTION ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par PREGABALIN ORAL SOLUTION, prévenez **immédiatement** votre professionnel de la santé. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement. Si vous prenez PREGABALIN ORAL SOLUTION pendant le premier trimestre de votre grossesse, il se pourrait que votre bébé présente des anomalies importantes à la naissance.

Registre des Grossesses: Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par **PREGABALIN ORAL SOLUTION**, demandez à votre professionnel de la santé de vous inscrire au registre des femmes enceintes North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Vous pouvez vous y inscrire en appelant le 1-888-233-2334. Ce registre sert à collecter des informations sur la sûreté d'emploi des anticonvulsivants durant la grossesse. Vous pouvez obtenir des informations sur le registre en visitant le site <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Affections oculaires: Si votre vision change pendant le traitement par **PREGABALIN ORAL SOLUTION**, informez immédiatement votre professionnel de la santé. Si vous avez déjà des problèmes aux yeux, votre professionnel de la santé peut vous recommander des examens des yeux plus fréquents.

Arrêt du traitement: N'arrêtez PAS de prendre PREGABALIN ORAL SOLUTION sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. L'arrêt soudain de votre traitement pourrait causer des effets secondaires désagréables tels que l'insomnie, les nausées, les céphalées, l'anxiété, l'hyperhidrose et la diarrhée. Des convulsions ont été observées chez des patients non épileptiques.

Le traitement doit être cessé graduellement, après discussion avec votre professionnel de la santé. Discutez avec lui si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.

Dépendance/Tolérance: Même lorsque pris tel que prescrit, PREGABALIN ORAL SOLUTION peut entraîner un abus, un emploi détourné, une toxicomanie, une dépendance physique et un sevrage. Vous serez suivi par votre professionnel de la santé pendant votre traitement par **PREGABALIN ORAL SOLUTION**. Si vous ressentez une forte envie de prendre **PREGABALIN ORAL SOLUTION** , ou si vous ne l'utilisez pas comme prescrit, parlez-en immédiatement à un professionnel de la santé.

Conduite d'un véhicule ou utilisation de machines: PREGABALIN ORAL SOLUTION peut causer des étourdissements ou de la somnolence. Avant d'entreprendre des tâches qui nécessitent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez au médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris: médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine alternative.

Intéactions médicamenteuses graves

NE prenez PAS PREGABALIN ORAL SOLUTION avec des médicaments opioïdes, de l'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris les drogues illicites), car cela peut causer de la somnolence sévère, une diminution de la vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et le décès.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PREGABALIN ORAL SOLUTION:

- Benzodiazépines
- Médicaments contre le diabète (p. ex. rosiglitazone, pioglitazone)

Comment PREGABALIN ORAL SOLUTION s'administre-t-il?

- Prenez PREGABALIN ORAL SOLUTION exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- N'arrêtez PAS de prendre PREGABALIN ORAL SOLUTION brusquement, car cela pourrait causer des effets secondaires indésirables. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.
- Vous pouvez prendre PREGABALIN ORAL SOLUTION avec ou sans nourriture.
- Lisez le **Mode d'emploi** ci-dessous pour plus de détails
- Ne mélangez pas le médicament avec des boissons ou de la nourriture.

Mode d'emploi

Mesurer votre dose en utilisant la seringue orale fournie

Étape 1: Préparer PREGABALIN ORAL SOLUTION

- Sortez la seringue et l'adaptateur de l'emballage protecteur.
- Dévissez le bouchon du flacon.
- Posez le flacon sur une surface plate. Enfoncez l'adaptateur dans le flacon. (Voir figure 1). L'adaptateur du flacon restera dans le flacon.

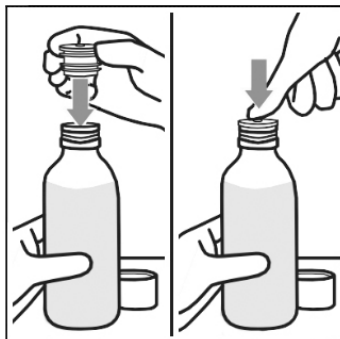


Figure 1

Étape 2: Préparer la dose prescrite.

- Pousser le piston au maximum. Cela enlèvera l'air de la seringue.
- Insérez l'embout de la seringue dans l'adaptateur (Voir figure 2)
- Retournez le flacon. Tirez sur le piston pour remplir la seringue jusqu'à ce que le piston dépasse la ligne de graduation correspondant à la dose prescrite. (Voir figure 3). Cela permettra l'élimination des bulles d'air.
- Tapotez la seringue pour faire monter les bulles d'air (Voir figure 4). Pour éliminer les bulles d'air, ajustez la dose en alignant le bord plat du piston à la dose requise. S'il y a encore des bulles, remplissez à nouveau la seringue, tapotez pour qu'elles montent jusqu'en haut et ajuster la dose.
- Retournez le flacon et retirez la seringue du flacon.

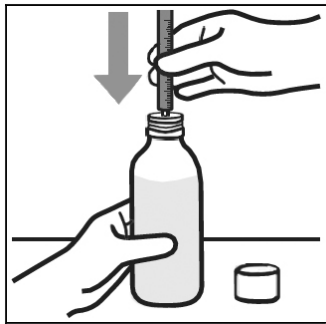


Figure 2,

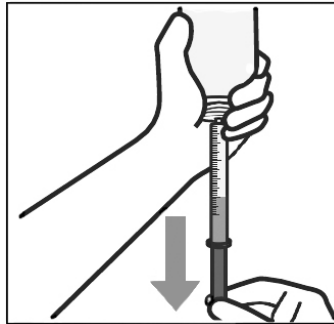


Figure 3,

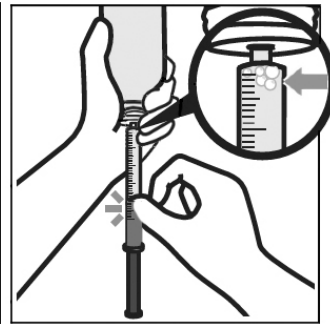


Figure 4

Étape 3 : administrer la dose

- Placez la seringue délicatement dans la bouche.
- Poussez lentement le piston jusqu'à ce que la dose soit entièrement délivrée.
- Si votre dose est supérieure à 5 mL (100 mg), répétez les étapes 2 et 3 pour recevoir la dose complète prescrite.

Étape 4 : Rincer et Conserver.

- Revissez le bouchon pour fermer. Ne retirez pas l'adaptateur du flacon.
- Rincez la seringue plusieurs fois uniquement avec de l'eau. Laissez-la sécher à l'air libre.

Dose habituelle:

Votre professionnel de la santé a déterminé la dose qui vous convient; et vous indiquera la quantité à prendre et quand la prendre.

Surdosage:

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous avez pris une trop grande quantité de PREGABALIN ORAL SOLUTION, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital, ou le centre antipoison régional, ou Santé Canada au numéro sans frais 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose Oubliée:

Si vous avez oublié de prendre une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Cependant, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Revenez ensuite à la posologie régulière. Ne pas prendre deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PREGABALIN ORAL SOLUTION?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **PREGABALIN ORAL SOLUTION** . Si vous présentez un effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

- Étourdissements
- Somnolence
- Maux de tête
- Nausées
- Sécheresse de la bouche
- Intensification de la toux
- Prise de poids
- Difficultés de concentration
- Pertes de mémoire
- Manque d'énergie
- Faiblesse musculaire
- Constipation; discutez avec votre professionnel de la santé des moyens de prévenir la constipation lorsque vous amorcez un traitement par **PREGABALIN ORAL SOLUTION**.

Effets secondaires graves et mesures à prendre

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent			
Vision trouble		✓	
Peu Fréquent			
Œdème: enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds, des chevilles, du visage ou des voies respiratoires		✓	
Œdème angioneurotique: 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, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Diminution du volume d'urine		✓	

Pensées ou comportements suicidaires		✓	
Rare			
Insuffisance rénale: confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, boursouffure du visage et des mains, gonflement des pieds ou des chevilles, volume d'urine plus faible que d'habitude, prise de poids		✓	
Très rare			
Crises convulsives: tremblements incontrôlables avec ou sans perte de conscience			✓
Réactions cutanées sévères: fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions, symptômes ressemblant à ceux de la grippe, ampoules et desquamation de la peau pouvant d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux et des organes génitaux puis s'étendre à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise dans la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite			✓
Inconnue			
Dépression respiratoire (aussi appelée hypoventilation) : respiration lente, légère ou faible, bleuissement des lèvres, des doigts ou des orteils, confusion, maux de tête			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([Canada.ca/medicament-instrument-declaration](https://www.canada.ca/medicament-instrument-declaration)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez entre 15°C et 25°C dans son contenant d'origine, en position verticale. Jeter 90 jours après ouverture de la bouteille.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur PREGABALIN ORAL SOLUTION:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements Destinés aux Patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html>), ou en téléphonant au 1-888-666-6326.

Le présent feuillet a été rédigé par Orb Pharma, division de Laboratoires Odan Ltée.

Date d'autorisation : Le 10 février 2026