

ARTWORK APPROVAL FORM

Product Name: PREGASON

Market: FRANCOPHONE

Mfg. Location: Unit-1

Utilisation de cette notice réservée à des professionnels de santé homologues, hôpitaux ou laboratoires

Notice : Information de l'utilisateur
PREGASON

Prégabaline 75 mg gélule
 Chaque gélule de gélatine dure contient :
 Prégabaline Ph. Eur. 75 mg
 Excipients q.s.
 Couleur approuvée utilisée dans les enveloppes de gélule

Forme pharmaceutique
 Gélule de gélatine, de table 4, composée d'une tête de couleur brun opaque et d'un corps de couleur blanche opaque contenant une poudre fluide de couleur blanc à blanc cassé.

Pharmacodynamique
Classe pharmacothérapeutique : ANTIÉPILEPTIQUES, AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES.
 La substance active, la prégabaline, est un analogue ((S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque) de l'acide gamma-aminobutyrique.

Mécanisme d'action
 La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine α 2-δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Pharmacocinétique
 Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains et chez les patients épileptiques recevant des médicaments antiépileptiques.

Absorption
 La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant ≥ 90 % et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures.

Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la Cmax d'environ 25-30 % et un retard du Tmax d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours des repas n'entraîne pas d'effet clinique significatif sur son taux d'absorption.

Distribution
 Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez la ratte et est présente dans le lait de la ratte allaitante. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Biotransformation
 La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98 % de la radiocité retrouvée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthyle de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été mise en évidence.

Élimination
 La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire.

Liés à l'ion-inhibiteur
 La prégabaline présente une pharmacocinétique linéaire aux doses journalières recommandées. La variabilité pharmacocinétique inter-individuelle observée avec la prégabaline est faible (< 20 %). La pharmacocinétique de la prégabaline administrée à dose multiple est extrapolable à partir de celle obtenue lorsqu'elle est administrée à dose unique. Il n'est donc pas nécessaire d'effectuer des contrôles de routine des concentrations plasmatiques de prégabaline.

Sécurité
 Les essais cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de prégabaline ne sont pas cliniquement différentes entre les hommes et les femmes.

Insuffisance rénale
 La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires.

Insuffisance hépatique
 Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les insuffisants hépatiques. Étant donné que la prégabaline ne subit pas de métabolisme important et qu'elle est essentiellement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, une insuffisance hépatique ne devrait pas modifier significativement les concentrations plasmatiques de prégabaline.

Population pédiatrique
 La pharmacocinétique de la prégabaline a été évaluée chez des patients pédiatriques épileptiques (tranches d'âge : de 1 à 23 mois, de 2 à 6 ans, de 7 à 11 ans et de 12 à 16 ans) à des niveaux de dose de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg/jour dans une étude pharmacocinétique et de tolérance.

Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique était en général similaire dans toutes les tranches d'âge. Ce pic était atteint entre 0,5 et 2 heures après administration de la dose.

Les paramètres de Cmax et d'ASC de la prégabaline augmentaient de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la dose dans chaque tranche d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une plus forte clairance ajustée sur le poids corporel, de 43 %, chez ces patients par comparaison aux patients dont le poids était ≥ 30 kg.

La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 6 ans et de 4 à 6 heures à partir de l'âge de 7 ans.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces corrélations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes. La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 3 mois.

Sujets âgés (de plus de 65 ans)
 La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge.

Mères allaitantes
 La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement.

L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. À l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson via le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 et 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

Indications
 PREGASON est indiqué dans les cas suivants :
Douleurs neuropathiques
 PREGASON est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.
Epilepsie
 PREGASON est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.
Trouble Anxieux Généralisé
 PREGASON est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

Posologie et mode d'administration
Posologie
 La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises.

Douleurs neuropathiques
 Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Epilepsie
 Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour administrée en deux ou en trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble Anxieux Généralisé
 La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement. Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline
 Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine quelle que soit l'indication.

Insuffisance rénale
 La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine, chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (ClCr), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :
 La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (ClCr) (mL/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - <60	75	300	BID ou TID
≥ 15 - <30	25-50	150	Une fois par jour ou BID
<15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)	25	100	Dose unique+

TID = trois doses séparées, BID = deux doses séparées
 * La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise
 + La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise

Insuffisance hépatique
 Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques.

Population pédiatrique
 La sécurité d'emploi et l'efficacité de PREGASON chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été établies.

Sujets âgés
 En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés.

Mode d'administration
 La dose supplémentaire est prise au moment ou en dehors des repas par voie orale.

Contre-indications
 Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mise en garde spéciales et précautions d'emploi
Patients diabétiques
 Conformément aux pratiques cliniques actuelles, une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients diabétiques ayant présenté une augmentation de poids sous prégabaline.

Réactions d'hypersensibilité
 Des notifications de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème de Quincke tels qu'un gonflement du visage, un gonflement péri-orale ou des voies aériennes supérieures, impose l'arrêt immédiat de la prégabaline.

Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale
 Le traitement par prégabaline a été associé à des étourdissements et de la somnolence, qui pourraient augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Après la mise sur le marché, les notifications suivantes ont été rapportées : perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale. Il doit donc être consulté aux patients d'être prudents jusqu'à ce qu'ils soient habitués aux effets potentiels du médicament.

Effets sur la vision
 Au cours de l'expérience post-commercialisation, ont également été rapportés des effets indésirables visuels qui incluaient une partie de la vue, une vision trouble ou d'autres modifications de la faculté visuelle, la plupart desquels étant à caractère transitoire. L'arrêt de la prégabaline peut entraîner la disparition de cette symptomatologie visuelle ou son amélioration.

Insuffisance rénale
 Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et une interruption du traitement a montré une réversibilité de cet effet indésirable dans certains cas.

Suppression des médicaments antiépileptiques concomitants
 Il n'existe pas de données suffisantes permettant une suppression des médicaments antiépileptiques concomitants dans le but d'instaurer une monothérapie, lorsque le contrôle des crises est atteint avec la prégabaline en association.

Symptômes de sevrage
 Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été rapportés : insomnie, céphalée, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.

Insuffisance cardiaque congestive
 Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées après commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline.

Ces effets sont observés essentiellement pendant le traitement par la prégabaline pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec précaution chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.

Traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière
 Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence en particulier, a été accrue. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

Depression respiratoire
 Des cas de dépression respiratoire sévère ont été rapportés en lien avec l'utilisation de la prégabaline. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire pour ces patients.

Idees et comportements suicidaires
 Des idées et un comportement suicidaire ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications.

Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur
 Lorsque la prégabaline est utilisée en association à des opioïdes, des mesures de prévention de la constipation doivent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).

Utilisation concomitante avec des opioïdes
 La prudence est requise lors de la prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes en raison du risque de dépression du système nerveux central (SNC).

Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance
 Des cas de mésusage, d'abus médicamenteux et de dépendance ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie.

Encéphalopathie
 Des cas d'encéphalopathie ont été rapportés, principalement chez les patients présentant des antécédents qui peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
 Étant donné que la prégabaline est essentiellement éliminée sous forme inchangée dans les urines, qu'elle n'est que très faiblement métabolisée chez l'homme (moins de 2 % de la dose sont retrouvés dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas le métabolisme des médicaments in vitro et qu'elle ne se lie pas aux protéines plasmatiques, celle-ci est peu susceptible d'induire ou de subir des interactions pharmacocinétiques.

Études in vivo et analyse pharmacocinétique de population
 Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études in vivo entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antiépileptiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénothiazol, la tagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinyloestradiol
 L'administration concomitante de la prégabaline avec les contraceptifs oraux tels que la noréthistérone et/ou l'éthinyloestradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre de ces substances.

Médicaments affectant le système nerveux central
 La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en administration concomitante avec l'oxycodone, le lorazépam ou l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la fonction respiratoire. Au cours de l'expérience post-commercialisation, des notifications d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportées chez des patients sous prégabaline et autres médicaments dépressifs du système nerveux central (SNC). L'effet de la prégabaline semble s'ajouter à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale.

Interactions et sujet âgé
 Aucune étude pharmacodynamique spécifique d'interaction n'a été conduite chez les sujets âgés volontaires. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Grossesse et allaitement
 Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes
 Le risque encouru chez l'homme étant inconnu, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Grossesse
 Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte. PREGASON ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus).

Allaitement
 La prégabaline est excrétée dans le lait maternel. L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/houssouris n'est pas connu. La décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec la prégabaline doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité
 Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la prégabaline sur la fertilité chez la femme.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 PREGASON peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. PREGASON peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Effets indésirables
Inféctions et infections :
 Fréquent - Nasopharyngite.
Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :
 Peu fréquent - Neutropénie.
Affections du système immunitaire :
 Peu fréquent - Hypersensibilité. Rare - Œdème de Quincke, réaction allergique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition :
 Fréquent - Augmentation de l'appétit, Peu fréquent - Anorexie, hypoglycémie.
Affections psychiatriques :
 Fréquent - Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido.
 Peu fréquent - Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, agressivité, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie.
 Rare - Désinhibition.
Affections du système nerveux :
 Très fréquent - Étourdissements, somnolence, céphalées.
 Fréquent - Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie.
 Peu fréquent - Sytcope, slupéur, myoclonie, perte de connaissance, hyperactivité psychomotrice, dyskésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, altération de la fonction mentale, trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, aguesie, malaise.
 Rare - Convulsions, parosmie, hypokinésie, dysgraphie.
Affections oculaires
 Fréquent - Vision trouble, diplopie.
 Peu fréquent - Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de la faculté visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux.
 Rare - Perte de la vue, kératite, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel.
Affections de l'oreille et du labyrinthe
 Fréquent - Vertiges.
 Peu fréquent - Hyperacousie.
Affections cardiaques
 Fréquent - Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque congestive.
 Rare - Allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale.
Affections vasculaires
 Peu fréquent - Hypertension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités.
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
 Peu fréquent - Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflements, sécheresse nasale.
 Rare - Œdème pulmonaire, sensation de constriction du pharynx.
Affections gastro-intestinales
 Fréquent - Vomissements, nausées, constipation, diarrhée, flatulences, distension abdominale, bouche sèche.
 Peu fréquent - Reflux gastro-œsophagien, statorrhée, hypoesthésie orale.
 Rare - Ascite, pancréatite, gonflement de la langue, dysphagie.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
 Peu fréquent - Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, prurit.
 Rare - Syndrome de Stevens-Johnson, sueurs froides.
Affections musculo-squelettiques et systémiques
 Fréquent - Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux.
 Peu fréquent - Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire.
 Rare - Rhabdomyolyse.
Affections du rein et des voies urinaires
 Peu fréquent - Incontinence urinaire, dysurie.
 Rare - Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire.
Affections des organes de reproduction et du sein
 Fréquent - Troubles de fécondation.
 Peu fréquent - Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire.
 Rare - Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration
 Fréquent - Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue.
 Peu fréquent - Œdème généralisé, œdème de la face, oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie.
Investigations
 Fréquent - Prise de poids.
 Peu fréquent - Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids.
 Rare - Diminution de la numération des globules blancs.
 Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement.
 Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.
 Population pédiatrique
 Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54) était similaire à celui observé dans les études menées chez l'adulte.

Surdosage et traitement
 Au cours de la commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité. Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.
 Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire.

Présentation
 3 plaquettes en aluminium-PVC. Chaque plaquette contient 10 gélules pour faire une boîte de 30 comprimés.

Précautions particulières de conservation
 A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.
 Gardez le médicament hors de portée des enfants.

Laboratoire titulaire d'AMM et fabricant :
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
 C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,
 Ta.-Sanand, Dist.-Ahmedabad-382213,
 Gujarat, India.

Size: 240 X 240 mm
 Colour: P P Black C

240 mm
 Front
 French

DATE: 11/01/2023 VERSION:02
 DATE: 22/11/2022 VERSION:01
 DATE: 09/11/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	240 x 240 mm	Close Size	XX x XX mm	Folding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	60 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	N.A.	Any other special process	N.A.
Old Artwork Code	N.A.	Old Pharmacode	N.A.	Reference Change Control no.	N.A.	of Plant	N.A.		N.A.

Review & Approved By										Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :										
Sign & Date :																				
Name :																				
Designation :																				
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.													

ARTWORK APPROVAL FORM

Product Name: PREGASON

Market: FRANCOPHONE

Mfg. Location: Unit-1

Use of this leaflet is reserved for healthcare professional, hospitals and laboratories.

PREGASON

Pregabalin Capsules 75 mg
Each hard gelatin capsule contains:
Pregabalin Ph. Eur 75 mg
Excipients q.s.
Approved colour used in capsule shells

Product description:
Brown opaque (cap) and white opaque (body), size "4", hard gelatin capsule filled with white to off white, free flowing powder.

Pharmacodynamics
Pharmacotherapeutic group: Anti-epileptics, other anti-epileptics ATC code: N03AX16
The active substance, pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue [(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid].
Mechanism of action
Pregabalin binds to an auxiliary subunit (α2-δ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system.

Pharmacokinetics
Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.
Absorption
Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be ≥ 90% and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.
Distribution
In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.
Biotransformation
Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose.
Elimination
Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug.
Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance.
Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary.
Linearity/non-linearity
Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (< 20%). Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.
Renal impairment
Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. Because renal elimination is the major elimination pathway, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary.
Hepatic impairment
Since pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter pregabalin plasma concentrations.
Paediatric population
Pregabalin pharmacokinetics were evaluated in paediatric patients with epilepsy (age groups: 1 to 23 months, 2 to 6 years, 7 to 11 years and 12 to 16 years) at dose levels of 2.5, 5, 10 and 15 mg/kg/day in a pharmacokinetic and tolerability study.
After oral administration of pregabalin in paediatric patients in the fasted state, in general, time to reach peak plasma concentration was similar across the entire age group and occurred 0.5 hours to 2 hours post dose.
Pregabalin C_{max} and AUC parameters increased in a linear manner with increasing dose within each age group. The AUC was lower by 30% in paediatric patients below a weight of 30 kg due to an increased body weight adjusted clearance of 43% for these patients in comparison to patients weighing ≥30 kg.
Pregabalin terminal half-life averaged about 3 to 4 hours in paediatric patients up to 6 years of age, and 4 to 6 hours in those 7 years of age and older.
Population pharmacokinetic analysis showed that creatinine clearance was a significant covariate of pregabalin oral clearance, body weight was a significant covariate of pregabalin apparent oral volume of distribution, and these relationships were similar in paediatric and adult patients.
Pregabalin pharmacokinetics in patients younger than 3 months old have not been studied.
Breast-feeding mothers
Lactation had little to no influence on pregabalin pharmacokinetics. Pregabalin was excreted into breast milk with average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated infant dose from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 ml/kg/day) of women receiving 300 mg/day or the maximum dose of 600 mg/day would be 0.31 or 0.62 mg/kg/day, respectively. These estimated doses are approximately 7% of the total daily maternal dose on a mg/kg basis.

Indication
Neuropathic pain
Pregabalin Capsule is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults.
Epilepsy
Pregabalin Capsule is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalisation.
Generalised anxiety disorder
Pregabalin Capsule is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.

Recommended dose
The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.
Neurological pain
Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval.
Epilepsy
Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.
Generalised anxiety disorder
The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly.
Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week the dose may be increased to 450 mg per day. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.
Renal impairment
Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance, dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CL_{cr}), as indicated in Table 1.
Pregabalin is removed effectively from plasma by haemodialysis (50% of drug in 4 hours). For patients receiving haemodialysis, the pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function. In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4 hour haemodialysis treatment.

Table 1. Pregabalin Dose Adjustment Based on Renal Function

Creatinine clearance (CL _{cr}) (mL/min)	Total pregabalin daily dose*		Dose regimen
	Starting dose (mg/day)	Maximum dose (mg/day)	
≥ 60	150	600	BID or TID
≥ 30 - <60	75	300	BID or TID
≥ 15 - <30	25-50	150	Once Daily or BID
<15	25	75	Once Daily
Supplementary dosage following haemodialysis (mg)	25	100	Single dose*

TID = Three divided doses
BID = Two divided doses
* Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/day
* Supplementary dose is a single additional dose
Hepatic impairment
No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment.
Elderly
Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function.
Method of administration
Pregabalin Capsule may be taken with or without food.
Pregabalin Capsule is for oral use only.

Contraindication
Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients used in formulation.

Warnings and Precautions
Diabetic patients
Some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products.
Hypersensitivity reactions
There have been reports in the post marketing experience of hypersensitivity reactions, including cases of angioedema. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur.
Dizziness, somnolence, loss of consciousness, confusion and mental impairment
Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. There have also been post marketing reports of loss of consciousness, confusion and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal product.
Vision-related effects
In the post marketing experience, visual adverse reactions have also been reported, including loss of vision, visual blurring or other changes of visual acuity, many of which were transient. Discontinuation of pregabalin may result in resolution or improvement of these visual symptoms.
Renal failure
Cases of renal failure have been reported and in some cases discontinuation of pregabalin did show reversibility of this adverse reaction.
Withdrawal of concomitant anti-epileptic medicinal products
There are insufficient data for the withdrawal of concomitant anti-epileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on pregabalin.
Withdrawal symptoms
After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin, withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.
Conversions, including status epilepticus and grand mal convulsions, may occur during pregabalin use or shortly after discontinuing pregabalin.
Congestive heart failure
There have been post marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic indication. Pregabalin should be used with caution in these patients. Discontinuation of pregabalin may resolve the reaction.
Treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury
In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, central nervous system adverse reactions and especially somnolence was increased. This may be attributed to an additive effect due to concomitant medicinal products (e.g. anti-spasmodic agents) needed for this condition. This should be considered when prescribing pregabalin in this condition.
Suicidal ideation and behaviour
Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications.
Reduced lower gastrointestinal tract function
When pregabalin and opioids will be used in combination, measures to prevent constipation may be considered (especially in female patients and elderly).
Concomitant use with opioids
Caution is advised when prescribing pregabalin concomitantly with opioids due to risk of CNS depression.
Misuse, abuse potential or dependence
Cases of misuse, abuse and dependence have been reported. Caution should be exercised in patients with a history of substance abuse and the patient should be monitored for symptoms of pregabalin misuse, abuse or dependence.
Encephalopathy
Cases of encephalopathy have been reported, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Central nervous system influencing medicinal products
Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam.
In the post marketing experience, there are reports of respiratory failure, coma and deaths in patients taking pregabalin and opioids and/or other central nervous system (CNS) depressant medicinal products. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.
Interactions and the elderly
No specific pharmacodynamic interaction studies were conducted in elderly volunteers. Interaction studies have only been performed in adults.

Pregnancy and Lactation
Women of childbearing potential/Contraception in males and females
As the potential risk for humans is unknown, effective contraception must be used in women of childbearing potential.
Pregnancy
There are no adequate data from the use of pregabalin in pregnant women.
Pregabalin Capsule should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus).
Breast-feeding
Pregabalin is excreted into human milk. The effect of pregabalin on new-born infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue pregabalin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.
Fertility
There are no clinical data on the effects of pregabalin on female fertility.

Effects on ability to drive and use machines
Pregabalin capsule may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. It may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medicinal product affects their ability to perform these activities.

Undesirable effects
In table below all adverse reactions, which occurred at an incidence greater than placebo and in more than one patient, are listed by class and frequency (very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and/or concomitant medicinal products.
In the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury the incidence of adverse reactions in general, CNS adverse reactions and especially somnolence was increased.
Additional reactions reported from post marketing experience are included in italics in the list below.

System Organ Class and Adverse drug reactions

Infections and infestations
Common: Nasopharyngitis
Blood and lymphatic system disorders
Uncommon: Neutropenia
Immune system disorders
Uncommon: Hypersensitivity
Rare: Angioedema, allergic reaction
Metabolism and nutrition disorders
Common: Appetite increased
Uncommon: Anorexia, hypoglycaemia
Psychiatric disorders
Common: Euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, libido decreased
Uncommon: Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, elevated mood, aggression, mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy
Rare: Disinhibition
Nervous system disorders
Very Common: Dizziness, somnolence, headache
Common: Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hyposaesthesia, sedation, balance disorder, lethargy
Uncommon: Syncope, stupor, myoclonus, loss of consciousness, psychomotor hyperactivity, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, mental impairment, speech disorder, hyporeflexia, hyperaesthesia, burning sensation, ageusia, malaise
Rare: Convulsions, parestonia, hypokinesia, dysgraphia
Eye disorders
Common: Vision blurred, diplopia
Uncommon: Peripheral vision loss, visual disturbance, eye swelling, visual field defect, visual acuity reduced, eye pain, asthenopia, photopsia, dry eye, lacrimation increased, eye irritation
Rare: Vision loss, keratitis, oscillopsia, altered visual depth perception, mydriasis, strabismus, visual brightness
Ear and labyrinth disorders
Common: Vertigo
Uncommon: Hyperacusis
Cardiac disorders
Uncommon: Tachycardia, atrioventricular block first degree, sinus bradycardia, congestive heart failure
Rare: QT prolongation, sinus tachycardia, sinus arrhythmia
Vascular disorders
Uncommon: Hypotension, hypertension, hot flushes, flushing, peripheral coldness
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Uncommon: Dyspnoea, epistaxis, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring, nasal dryness
Rare: Pulmonary oedema, throat tightness
Gastrointestinal disorders
Common: Vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, flatulence, abdominal distension, dry mouth
Uncommon: Gastroesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, hyposaesthesia oral
Rare: Ascites, pancreatitis, swollen tongue, dysphagia
Hepato-biliary disorders
Uncommon: Elevated liver enzymes*
Rare: Jaundice
Very rare: Hepatic failure, hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders
Uncommon: Rash papular, urticaria, hyperhidrosis, pruritus
Rare: Stevens Johnson syndrome, cold sweat
Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: Muscle cramp, arthralgia, back pain, pain in limb, cervical spasm
Uncommon: Joint swelling, myalgia, muscle twitching, neck pain, muscle stiffness
Rare: Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders
Uncommon: Urinary incontinence, dysuria
Rare: Renal failure, oliguria, urinary retention
Reproductive system and breast disorders
Common: Erectile dysfunction
Uncommon: Sexual dysfunction, ejaculation delayed, dysmenorrhoea, breast pain
Rare: Amenorrhoea, breast discharge, breast enlargement, gynaecomastia
General disorders and administration site conditions
Common: Oedema peripheral, oedema, gall abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue
Uncommon: Generalised oedema, face oedema, chest tightness, pain, pyrexia, thirst, chills, asthenia
Investigations
Common: Weight increased
Uncommon: Blood creatine phosphokinase increased, blood glucose increased, platelet count decreased, blood creatinine increased, blood potassium decreased, weight decreased
Rare: White blood cell count decreased
* Alanine aminotransferase increased (ALT) and aspartate aminotransferase increased (AST)
After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following reactions have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Overdose and treatment
In the post marketing experience, the most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusion, agitation, and restlessness. Seizures were also reported.
In rare occasions, cases of coma have been reported.
Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary.

Dosage forms and packaging available
3 blister packs in Alu-PVC. Each blister pack contains 10 capsules to make box of 30 capsules.

Storage condition
Store at a temperature not exceeding 30 °C. Protected from light and moisture.
Keep the medicine out of reach of children.

Marketing authorization holder /Manufactured by:
UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya,
Ta. - Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213,
Gujarat, India.

Size: 240 X 240 mm
Colour: P P Black C

240 mm
Back
English

DATE: 11/01/2023 VERSION:02
DATE: 22/11/2022 VERSION:01
DATE: 09/11/2022 VERSION:00

INSERT/PIL/OUTSERT SPECIFICATION

Artwork Code	XX XXX XXXX XX	Open Size	240 x 240 mm	Close Size	XX x XX mm	Folding Condition	Folded	Type of Paper	Maplitho
GSM of Paper	60 gsm	Colour of Paper	White	Colour of Matter	P P Black C	Pharmacode	N.A.	Any other special process	N.A.
Old Artwork Code	N.A.	Old Pharmacode	N.A.	Reference Change Control no.	N.A.	of Plant	N.A.		

Review & Approved By							
Sign & Date :							
Name :							
Designation :							
Department :	PD	RA	F & D/TT	Production	Q.C.	Q.A.	Q.A.

Review & Approved By Contract Giver/Customer/ Authority/MA Holder (If Applicable) :		
Sign & Date :		
Name :		
Designation :		
Department :		