

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

### 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

**ASMOGAB**

(Pregabalin Capsules 75mg)

### 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

**Composition:**

Each Hard gelatin capsule contains:

Pregabalin BP                75 mg

Excipients                      q.s.

Colour: Approved colour used in hard capsule shells.

**Shelf Life:** 36 months

**Batch Size:** 1, 00,000 Capsules

S.No.	Name of Components	Specifications	Claim (mg)	Overages (%)	Qty/Capsule (mg)	Qty./Batch. (Kg)	Use
1.	Pregabalin	BP	75.0	--	75.00*	7.500*	Active
<b>Excipients</b>							
2.	Calcium hydrogen phosphate	BP	-	-	70.25	7.025	Diluent
3.	Maize Starch	BP	-	-	61.00	6.100	Diluent
4.	Sodium Lauryl sulphate	BP	-	-	5.5	0.550	Lubricant
5.	Crospovidone	BP	-	-	13.75	1.375	Disintegrant
6.	Sodium Starch Glycolate	BP	-	-	11.00	1.100	Disintegrant
7.	Purified Talc	BP	-	-	27.5	2.750	Glidant
8.	Magnesium stearate	BP	-	-	8.25	0.825	Lubricant
9.	Colloidal Anhydrous silica	BP	-	-	2.75	0.275	Glidant
10.	Red coloured cap and white coloured body size "2" hard gelatin capsule	IH	-	2.0	1 capsule	102000 capsules	Capsule Shell

\* Quantity calculated on the basis of 100% Assay and 0% LOD.

**Abbreviations:** BP: British Pharmacopeia, IH: In House

**Description:** Red coloured cap and white coloured body size "2" hard gelatin capsule having white to off-white powder.

**Average weight of filled capsules:** 335 mg ± 7.5 %

**Average weight of filled content:** 275 mg ± 10.0%

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

### Calculation for API:

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Label Claim} \times 100 \times 100}{\text{Assay} \times (100 - \text{LOD})} \\ = & \frac{75 \times 100 \times 100}{100 \times (100 - 0)} \\ = & 75 \text{ mg/capsule} \end{aligned}$$

**Note:** Quantity of API will be calculated each time before batch manufacturing on basis of test results of API.

### 3. PHARMACEUTICAL FORM

Capsule, hard

### 4. CLINICAL PARTICULARS

**Therapeutic Class:** Antiepileptics

#### 4.1 Therapeutic indications

##### *Neuropathic pain*

ASMOGAB is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults.

##### *Epilepsy*

ASMOGAB is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalisation.

##### *Generalised Anxiety Disorder*

ASMOGAB is indicated for the treatment of Generalised Anxiety Disorder (GAD) in adults.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### **Posology**

The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.

##### *Neuropathic 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.

##### *Discontinuation of pregabalin*

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

In accordance with current clinical practice, if pregabalin has to be discontinued, it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication (see sections 4.4 and 4.8).

### *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 (see section 5.2), dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CL<sub>Cr</sub>), as indicated in Table 1 determined using the following formula:

$$CL_{Cr}(\text{ml/min}) = \left( \frac{1.23 \times [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/l})} \right) (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

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 (see Table 1).

Creatinine Clearance (CL <sub>Cr</sub> ) (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/dose

+ Supplementary dose is a single additional dose

### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment

### *Paediatric population*

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

The safety and efficacy of pregabalin in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

### *Elderly*

Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function (see section 5.2).

### *Method of administration*

ASMOGAB may be taken with or without food.

ASMOGAB is for oral use only.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### *Diabetic patients*

In accordance with current clinical practice, some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products.

#### *Hypersensitivity reactions*

There have been reports in the postmarketing 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.

#### *Severe cutaneous adverse reactions (SCARs)*

Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be life-threatening or fatal, have been reported rarely in association with pregabalin treatment. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, pregabalin should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered (as appropriate).

#### *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 controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. In the clinical studies where ophthalmologic testing was conducted, the incidence of visual acuity reduction and visual field changes was greater in pregabalin-treated patients than

inplacebo-treated patients; the incidence of fundoscopic changes was greater in placebo-treated patients (see section 5.1).

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 antiepileptic medicinal products*

There are insufficient data for the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on 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-spasticity agents) needed for this condition. This should be considered when prescribing pregabalin in this condition.

#### *Respiratory depression*

There have been reports of severe respiratory depression in relation to pregabalin use. Patients with compromised respiratory function, respiratory or neurological disease, renal impairment, concomitant use of CNS depressants and the elderly may be at higher risk of experiencing this severe adverse reaction. Dose adjustments may be necessary in these patients. (see section 4.2)

#### *Suicidal ideation and behaviour*

Suicidal ideation and behaviour have been reported in patients treated with anti-epileptic agents in several indications. A meta-analysis of randomised placebo controlled studies of anti-epileptic drugs has also shown a small increased risk of suicidal ideation and behaviour. The mechanism of this risk is not known. Cases of suicidal ideation and behaviour have been observed in patients treated with pregabalin in the postmarketing experience (see section 4.8). An epidemiological study using a self-controlled study design (comparing treatment periods with non-treatment periods within an individual) showed evidence of an increased risk of new onset of suicidal behaviour and death by suicide in patients treated with pregabalin.

Patients (and caregivers of patients) should be advised to seek medical advice should signs of

suicidal ideation or behaviour emerge. Patients should be monitored for signs of suicidal ideation and behaviour and appropriate treatment should be considered. Discontinuation of pregabalin treatment should be considered in case of suicidal ideation and behaviour.

*Reduced lower gastrointestinal tract function*

There are post-marketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g., intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics. 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 (see section 4.5). In a case-control study of opioid users, those patients who took pregabalin concomitantly with an opioid had an increased risk for opioid-related death compared to opioid use alone (adjusted odds ratio [aOR], 1.68 [95% CI, 1.19 – 2.36]). This increased risk was observed at low doses of pregabalin ( $\leq 300$  mg, aOR 1.52 [95% CI, 1.04 – 2.22]) and there was a trend for a greater risk at high doses of pregabalin ( $> 300$  mg, aOR 2.51 [95% CI 1.24 – 5.06]).

*Misuse, abuse potential or dependence*

Pregabalin can cause drug dependence, which may occur at therapeutic doses. Cases of abuse and misuse have been reported. Patients with a history of substance abuse may be at higher risk for pregabalin misuse, abuse and dependence, and pregabalin should be used with caution in such patients. Before prescribing pregabalin, the patient's risk of misuse, abuse or dependence should be carefully evaluated.

Patients treated with pregabalin should be monitored for symptoms of pregabalin misuse, abuse or dependence, such as development of tolerance, dose escalation and drug-seeking behaviour.

*Withdrawal symptoms*

After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin, withdrawal symptoms have been observed. The following symptoms have been reported: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness. The occurrence of withdrawal symptoms following discontinuation of pregabalin may indicate drug dependence (see section 4.8). The patient should be informed about this at the start of the treatment. If pregabalin should be discontinued, it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week independent of the indication (see section 4.2).

Convulsions, including status epilepticus and grand mal convulsions, may occur during pregabalin use or shortly after discontinuing pregabalin.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related.

### *Encephalopathy*

Cases of encephalopathy have been reported, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.

### *Women of childbearing potential/Contraception*

Pregabalin use in the first-trimester of pregnancy may cause major birth defects in the unborn child. Pregabalin should not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus. Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment (see section 4.6).

### *Excipients*

This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per each capsule, that is to say essentially 'sodium-free'.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (<2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism *in vitro*, and is not bound to plasma proteins, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.

### *In vivo studies and population pharmacokinetic analysis*

Accordingly, in *in vivo* studies no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance.

Oral contraceptives, norethisterone and/or ethinyl oestradiol

Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl oestradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance.

### *Central nervous system influencing medical products*

Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. In the postmarketing 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.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### *Women of childbearing potential/Contraception*

Women of child bearing potential have to use effective contraception during treatment (see section 4.4).

### Pregnancy

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3).

Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats (see section 5.2). Pregabalin may cross the human placenta.

### Major congenital malformations

Data from a Nordic observational study of more than 2700 pregnancies exposed to pregabalin in the first trimester showed a higher prevalence of major congenital malformations (MCM) among the paediatric population (live or stillborn) exposed to pregabalin compared to the unexposed population (5.9% vs. 4.1%).

The risk of MCM among the paediatric population exposed to pregabalin in the first trimester was slightly higher compared to unexposed population (adjusted prevalence ratio and 95% confidence interval: 1.14 (0.96-1.35)), and compared to population exposed to lamotrigine (1.29 (1.01–1.65)) or to duloxetine (1.39 (1.07–1.82)).

The analyses on specific malformations showed higher risks for malformations of the nervous system, the eye, orofacial clefts, urinary malformations and genital malformations, but numbers were small and estimates imprecise.

ASMOGAB 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 (see section 5.2). The effect of pregabalin on newborns/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.

In a clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment, there were no effects on sperm motility.

A fertility study in female rats has shown adverse reproductive effects. Fertility studies in male rats have shown adverse reproductive and developmental effects. The clinical relevance of these findings is unknown (see section 5.3).

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

ASMOGAB may have minor or moderate influence on the ability to drive and use machines. ASMOGAB 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.

#### 4.8 Undesirable effects

The pregabalin clinical programme involved over 8,900 patients exposed to pregabalin, of whom over 5,600 were in double-blind placebo controlled trials. The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity. In all controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 12% for patients receiving pregabalin and 5% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence.

In table 2 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 ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  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 (see section 4.4).

Additional reactions reported from post-marketing experience are included in italics in the list below.

**Table 2. Pregabalin adverse drug reactions**

System Organ Class	Adverse drug reactions
<b>Infections and infestations</b>	
Common	Nasopharyngitis
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Uncommon	Neutropaenia
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	<i>Hypersensitivity</i>
Rare	<i>Angioedema, allergic reaction</i>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Common	Appetite increased
Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

<b>Psychiatric disorders</b>	
Common	Euphoric mood, confusion, irritability, libido decreased, disorientation, insomnia
Uncommon	Hallucination, panic attack, restlessness, agitation, depression, depressed mood, elevated mood, <i>aggression</i> , mood swings, depersonalisation, word finding difficulty, abnormal dreams, libido increased, anorgasmia, apathy
Rare	Disinhibition, suicidal behaviour, suicidal ideation
Not known	<i>Drug dependence</i>
<b>Nervous system disorders</b>	
Very Common	Dizziness, somnolence, headache
Common	Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hypoaesthesia, sedation, balance disorder, lethargy
Uncommon	Syncope, stupor, myoclonus, <i>loss of consciousness</i> , psychomotor hyperactivity, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, <i>mental impairment</i> , speech disorder, hyporeflexia, hyperaesthesia, burning sensation, ageusia, <i>malaise</i>
Rare	<i>Convulsions</i> , hypokinesia, parosmia, dysgraphia, Parkinsonism
<b>Eye disorders</b>	
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	<i>Vision loss, keratitis</i> , oscillopsia, altered visual depth perception, mydriasis, strabismus, visual brightness
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	
Common	Vertigo
Uncommon	Hyperacusis
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Tachycardia, atrioventricular block first degree, sinus bradycardia, <i>Congestive heart failure</i>
Rare	<i>QT prolongation</i> , sinus tachycardia, sinus arrhythmia
<b>Vascular disorders</b>	
Uncommon	Flushing, hot flushes, hypotension, hypertension, peripheral coldness
<b>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</b>	
Uncommon	Dyspnoea, epistaxis, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring, nasal

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

	dryness
Rare	<i>Pulmonary oedema</i> , throat tightness
Not known	Respiratory depression
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Common	<i>Vomiting, nausea</i> , dry mouth, constipation, <i>diarrhoea</i> , flatulence, abdominal distension
Uncommon	Gastrooesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, hypoaesthesia oral
Rare	Ascites, pancreatitis, dysphagia, <i>Swollen tongue</i>
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Uncommon	Elevated liver enzymes*
Rare	Jaundice
Very rare	Hepatic failure, hepatitis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Uncommon	Rash papular, hyperhidrosis, urticaria, pruritus
Rare	<i>Stevens Johnson syndrome</i> , cold sweat, Toxic Epidermal Necrolysis
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Common	Muscle cramp, arthralgia, back pain, pain in limb, cervical spasm
Uncommon	Joint swelling, myalgia, muscle twitching, neck pain, muscle stiffness
Rare	Rhabdomyolysis
<b>Renal and urinary disorders</b>	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria
Rare	Renal failure, oliguria, <i>urinary retention</i>
<b>Reproductive system and breast disorders</b>	
Common	Erectile dysfunction
Uncommon	Ejaculation delayed, sexual dysfunction, dysmenorrhoea, breast pain
Rare	Amenorrhoea, breast discharge, breast enlargement, <i>gynaecomastia</i>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Common	Gait abnormal, feeling drunk, fatigue, oedema peripheral, oedema, fall, feeling abnormal
Uncommon	Generalised oedema, pyrexia, face oedema, chest tightness, pain, thirst, chills, asthenia
<b>Investigations</b>	
Common	Weight increased

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

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. The following symptoms have been reported: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness. These symptoms may indicate drug dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-related (see sections 4.2 and 4.4).

### Paediatric population

The pregabalin safety profile observed in five paediatric studies in patients with partial seizures with or without secondary generalisation (12-week efficacy and safety study in patients 4 to 16 years of age, n=295; 14-day efficacy and safety study in patients 1 month to younger than 4 years of age, n=175; pharmacokinetic and tolerability study, n=65; and two 1 year open label follow on safety studies, n=54 and n=431) was similar to that observed in the adult studies of patients with epilepsy. The most common adverse events observed in the 12-week study with pregabalin treatment were somnolence, pyrexia, upper respiratory tract infection, increased appetite, weight increased, and nasopharyngitis. The most common adverse events observed in the 14-day study with pregabalin treatment were somnolence, upper respiratory tract infection, and pyrexia (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

### **4.9 Overdose**

In the post-marketing experience, the most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusional state, 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 (see section 4.2 Table 1).

## **5.0 Pharmacological Properties**

### **5.1 Pharmacodynamics properties**

**Pharmacotherapeutic group:** Antiepileptics, other antiepileptics

**ATC code:** N03AX16

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

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 ( $\alpha_2\text{-}\delta$  protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system.

### Clinical Efficacy and safety

#### Neuropathic pain

Efficacy has been shown in trials in diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia and spinal cord injury. Efficacy has not been studied in other models of neuropathic pain.

Pregabalin has been studied in 10 controlled clinical trials of up to 13 weeks with twice a day dosing (BID) and up to 8 weeks with three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

In clinical trials up to 12 weeks for both peripheral and central neuropathic pain, a reduction in pain was seen by week 1 and was maintained throughout the treatment period.

In controlled clinical trials in peripheral neuropathic pain 35% of the pregabalin treated patients and 18% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score. For patients not experiencing somnolence, such an improvement was observed in 33% of patients treated with pregabalin and 18% of patients on placebo. For patients who experienced somnolence the responder rates were 48% on pregabalin and 16% on placebo.

In the controlled clinical trial in central neuropathic pain 22% of the Pregabalin treated patients and 7% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score.

#### Epilepsy

##### Adjunctive Treatment

Pregabalin has been studied in 3 controlled clinical trials of 12 week duration with either twice a day dosing (BID) or three times a day (TID) dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for BID and TID dosing regimens were similar.

A reduction in seizure frequency was observed by Week 1.

#### Paediatric population

The efficacy and safety of pregabalin as adjunctive treatment for epilepsy in paediatric patients below the age of 12 and adolescents has not been established. The adverse events observed in a pharmacokinetic and tolerability study that enrolled patients from 3 months to 16 years of age (n=65) with partial onset seizures were similar to those observed in adults. Results of a 12-week placebo-controlled study of 295 paediatric patients aged 4 to 16 years and a 14-day placebo-controlled study of 175 paediatric patients aged 1 month to younger than 4 years of age

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

performed to evaluate the efficacy and safety of pregabalin as adjunctive therapy for the treatment of partial onset seizures and two 1 year open label safety studies in 54 and 431 paediatric patients respectively, from 3 months to 16 years of age with epilepsy indicate that the adverse events of pyrexia and upper respiratory infections were observed more frequently than in adult studies of patients with epilepsy (see sections 4.2, 4.8 and 5.2).

In the 12-week placebo-controlled study, paediatric patients (4 to 16 years of age) were assigned to pregabalin 2.5 mg/kg/day (maximum, 150 mg/day), pregabalin 10 mg/kg/day (maximum, 600 mg/day), or placebo. The percentage of subjects with at least a 50% reduction in partial onset seizures as compared to baseline was 40.6% of subjects treated with pregabalin 10 mg/kg/day ( $p=0.0068$  versus placebo), 29.1% of subjects treated with pregabalin 2.5 mg/kg/day ( $p=0.2600$  versus placebo) and 22.6% of those receiving placebo.

In the 14-day placebo-controlled study, paediatric patients (1 month to younger than 4 years of age) were assigned to pregabalin 7 mg/kg/day, pregabalin 14 mg/kg/day, or placebo. Median 24-hour seizure frequencies at baseline and at the final visit were 4.7 and 3.8 for pregabalin 7 mg/kg/day, 5.4 and 1.4 for pregabalin 14 mg/kg/day, and 2.9 and 2.3 for placebo, respectively. Pregabalin 14 mg/kg/day significantly reduced the log-transformed partial onset seizure frequency versus placebo ( $p=0.0223$ ); pregabalin 7 mg/kg/day did not show improvement relative to placebo.

In a 12-week placebo-controlled study in subjects with Primary Generalized Tonic-Clonic (PGTC) seizures 219 subjects (aged 5 to 65 years, of which 66 were aged 5 to 16 years) were assigned to pregabalin 5 mg/kg/day (maximum 300 mg/day), 10 mg/kg/day (maximum 600 mg/day) or placebo as adjunctive therapy. The percentage of subjects with at least a 50% reduction in PGTC seizure rate was 41.3%, 38.9% and 41.7% for pregabalin 5 mg/kg/day, pregabalin 10 mg/kg/day and placebo respectively.

### Monotherapy (newly diagnosed patients)

Pregabalin has been studied in 1 controlled clinical trial of 56 week duration with twice a day dosing (BID). Pregabalin did not achieve non-inferiority to lamotrigine based on the 6-month seizure freedom endpoint. Pregabalin and lamotrigine were similarly safe and well tolerated.

### Generalised Anxiety Disorder

Pregabalin has been studied in 6 controlled trials of 4-6 week duration, an elderly study of 8 week duration and a long-term relapse prevention study with a double blind relapse prevention phase of 6 months duration.

Relief of the symptoms of GAD as reflected by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was observed by Week 1.

In controlled clinical trials (4-8 week duration) 52% of the pregabalin treated patients and 38% of the patients on placebo had at least a 50% improvement in HAM-A total score from baseline to endpoint.

In controlled trials, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patients treated with placebo which resolved in a majority of cases with continued dosing. Ophthalmologic testing (including visual acuity testing, formal visual field testing and dilated funduscopy examination) was conducted in over 3600 patients within controlled clinical trials. In these patients, visual acuity was reduced in 6.5% of patients treated with pregabalin, and 4.8% of placebo-treated patients. Visual field changes were detected in 12.4% of pregabalin-treated, and 11.7% of placebo-treated patients. Funduscopy changes were observed in 1.7% of pregabalin-treated and 2.1% of placebo-treated patients.

## 5.2 Pharmacokinetic Properties

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  $\geq 90\%$  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 preclinical studies, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. 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. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of pregabalin S- enantiomer to the R-enantiomer.

### Elimination

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

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 (see section 5.2 Renal impairment).

Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

### 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.

### Gender

Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of pregabalin.

### Renal impairment

Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis (following a 4 hour haemodialysis treatment plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary (see section 4.2 Table 1).

### Hepatic impairment

No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. 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 postdose.

Pregabalin C<sub>max</sub> 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  $\geq 30$  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.

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

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 (see sections 4.2, 4.8 and 5.1).

### Elderly

Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age related compromised renal function (see section 4.2 Table 1).

### Breast-feeding mothers

The pharmacokinetics of 150 mg pregabalin given every 12 hours (300 mg daily dose) was evaluated in 10 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. 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.

### **5.3 Preclinical safety data**

In conventional safety pharmacology studies in animals, pregabalin was well-tolerated at clinically relevant doses. In repeated dose toxicity studies in rats and monkeys CNS effects were observed, including hypoactivity, hyperactivity and ataxia. An increased incidence of retinal atrophy commonly observed in aged albino rats was seen after long term exposure to pregabalin at exposures  $\geq 5$  times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose.

Pregabalin was not teratogenic in mice, rats or rabbits. Foetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures sufficiently above human exposure. In prenatal/postnatal toxicity studies, pregabalin induced offspring developmental toxicity in rats at exposures  $>2$  times the maximum recommended human exposure.

Adverse effects on fertility in male and female rats were only observed at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure. Adverse effects on male reproductive organs and sperm parameters were reversible and occurred only at exposures sufficiently in excess of therapeutic exposure or were associated with spontaneous degenerative processes in male reproductive organs in the rat. Therefore the effects were considered of little or no clinical relevance.

Pregabalin is not genotoxic based on results of a battery of *in vitro* and *in vivo* tests.

Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice. No tumours were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day. In mice, no increased incidence of tumours was found at exposures similar to the mean human exposure, but an increased incidence of

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

haemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumour formation in mice involves platelet changes and associated endothelial cell proliferation. These platelet changes were not present in rats or in humans based on short term and limited long term clinical data. There is no evidence to suggest an associated risk to humans.

In juvenile rats the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult rats. However, juvenile rats are more sensitive. At therapeutic exposures, there was evidence of CNS clinical signs of hyperactivity and bruxism and some changes in growth (transient body weight gain suppression). Effects on the oestrus cycle were observed at 5-fold the human therapeutic exposure. Reduced acoustic startle response was observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure at >2 times the human therapeutic exposure. Nine weeks after exposure, this effect was no longer observable.

### **6 Pharmaceutical Particulars**

#### **6.1 List of excipients**

Calcium Hydrogen Phosphate (Diluent), Maize Starch (Diluent), Sodium Lauryl Sulphate (Lubricant), Crospovidone (Disintegrant), Sodium Starch Glycolate (Disintegrant), Purified Talc (Glidant), Magnesium Stearate (Lubricant), Colloidal Anhydrous Silica (Glidant), Empty hard gelatin capsule (Capsule shell).

#### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable

#### **6.3 Shelf life**

3 years

#### **6.4 Special precautions for storage**

Store below 30°C. Protect from light and moisture.

Keep the medicine out of the reach of children.

#### **6.5 Nature and contents of container**

3 x 10 capsules (10 capsules packed in Alu/PVC blister and such 3 blisters are packed in printed unit carton along with pack insert.)

#### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

None.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

**ASMOH LABORATORIES LIMITED**

**ASMOGAB**  
**(PREGABALIN CAPSULES 75 MG)**

---

**Registered Office:**

A-19, 1st floor, Gazipur village

Delhi- 110096, INDIA

**Ph.:-** +91-120-4516710

**Email:** info@asmohlab.com

**Web:** www.asmohlab.com

**8. MANUFACTURING SITE: -**

**ASMOH LABORATORIES LIMITED**

K.No. 705 Nalagarh Road, Malku Majra,

Tehsil Nalagarh, Baddi,

Distt. Solan (H.P.) (India)

**9. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

-----NA-----

**10. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

-----NA-----

**11. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

01/2023

**12. DOSIMETRY:** Not Applicable.

**13. CONDITION OF PRESCRIPTION AND DELIVERY:** LIST I

# ASMOGAB

## (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP)

# ASMOGAB

## (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ASMOGAB**

(Prégabaline Gélules 75mg)

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

**Composition:**

Chaque capsule de gélatine dure contient :

Prégabaline BP 75 mg

Excipients q.s.

Couleur : Couleur approuvée utilisée dans les enveloppes des gélules.

**Durée de conservation : 36 mois**

**Taille du lot : 1 00 000 capsules**

S.No.	Nom des composants	Caractéristiques	Réclamation (mg)	Excédents (%)	Qté/capsule (mg)	Qté./Grouper. (Kg)	Utiliser
1.	Prégabaline	BP	75.0	--	75.00*	7.500*	Actif
<b>Excipients</b>							
2.	Hydrogénophosphate de calcium	BP	-	-	70.25	7.025	Diluant
3.	Amidon de maïs	BP	-	-	61.00	6.100	Diluant
4.	Laurylsulfate de sodium	BP	-	-	5.5	0.550	Lubrifiant
5.	Crospovidone	BP	-	-	13.75	1.375	désintégrant
6.	Glycolate d'amidon sodique	BP	-	-	11.00	1.100	désintégrant
7.	Talc purifié	BP	-	-	27.5	2.750	Glissant
8.	Stéarate de magnésium	BP	-	-	8.25	0.825	Lubrifiant
9.	Silice colloïdale anhydre	BP	-	-	2.75	0.275	Glissant
10.	Capuchon de couleur rouge et capsule de gélatine dure de taille « 2 » de couleur blanche	IH	-	2.0	1 gélule	102000 gélules	Enveloppe de la gélule

\* Quantité calculée sur la base de 100 % de dosage et de 0 % de LOD.

**Abréviations : BP : British Pharmacopoeia, IS : In House**

**Description :** Capuchon de couleur rouge et capsule de gélatine dure de taille "2" de couleur blanche contenant une poudre blanche à blanc cassé.

**Poids moyen des gélules remplies:** 335 mg ± 7.5 %

**Poids moyen du contenu rempli: 275 mg ± 10.0%**

**Calcul pour l'API :**

$$\begin{aligned} & \frac{\text{Revendication d'étiquette} \times 100 \times 100}{\text{Essai} \times (100 - \text{LOD})} \\ = & \frac{75 \times 100 \times 100}{100 \times (100 - 0)} \\ = & 75 \text{ mg/gélule} \end{aligned}$$

**Remarque : la quantité d'API sera calculée à chaque fois avant la fabrication par lots sur la base du test résultats de l'API.**

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule dure

### **4. DONNÉES CLINIQUES**

**Classe thérapeutique : Antiépileptiques**

#### **4.1 Indications thérapeutiques**

*Douleur neuropathique*

ASMOGAB est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales de l'adulte.

*Épilepsie*

ASMOGAB est indiqué en association chez l'adulte présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

*Trouble d'anxiété généralisée*

ASMOGAN est indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

##### **Posologie**

La gamme de doses est de 150 à 600 mg par jour administrée en deux ou trois doses fractionnées.

*Douleur neuropathique*

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

*Épilepsie*

Le traitement par la prégabaline peut être démarré avec une dose de 150 mg par jour administrée en deux ou trois doses fractionnées. En fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, 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 une semaine supplémentaire.

*Trouble d'anxiété généralisée*

La gamme de doses est de 150 à 600 mg par jour administrés en deux ou trois doses fractionnées. La nécessité d'un traitement doit être réévaluée régulièrement.

Le traitement par la prégabaline peut être débuté avec une dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après une semaine supplémentaire, la dose peut être augmentée à 450 mg

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après une semaine supplémentaire.

### *Arrêt de la prégabaline*

Conformément à la pratique clinique actuelle, si la prégabaline doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur au moins 1 semaine indépendamment de l'indication (voir rubriques 4.4 et 4.8).

### *Insuffisance rénale*

La prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2), la réduction de la dose chez les patients dont la fonction rénale est altérée doit être individualisée en fonction de la clairance de la créatinine (CL<sub>cr</sub>), comme indiqué dans le tableau 1 déterminé à l'aide de la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{Serum creatinine } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients sous hémodialyse, la dose quotidienne de prégabaline doit être ajustée en fonction de la fonction rénale. En plus de la dose quotidienne, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque traitement d'hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1).

Clairance de la créatinine (CL <sub>cr</sub> ) (mL/min)	Dose quotidienne 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
Posologie supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Une seule dose *

TID = Trois doses fractionnées

BID = Deux doses fractionnées

\* La dose quotidienne totale (mg/jour) doit être divisée comme indiqué par le schéma posologique pour fournir mg/dose

+ La dose supplémentaire est une dose supplémentaire unique

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de la prégabaline chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 4.8, 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

#### *Âgé*

Les patients âgés peuvent nécessiter une réduction de la dose de prégabaline en raison d'une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 5.2).

#### *Mode d'administration*

ASMOGAB peut être pris avec ou sans nourriture.

ASMOGAB est à usage oral uniquement.

#### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### *Patients diabétiques*

Conformément à la pratique clinique actuelle, certains patients diabétiques qui prennent du poids sous traitement par la prégabaline peuvent avoir besoin d'adapter les médicaments hypoglycémisants.

##### *Réactions d'hypersensibilité*

Des cas de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été rapportés dans l'expérience post-commercialisation. La prégabaline doit être arrêtée immédiatement si des symptômes d'œdème de Quincke, tels qu'un gonflement facial, périoral ou des voies respiratoires supérieures, apparaissent.

##### *Effets indésirables cutanés sévères (SCAR)*

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), qui peuvent mettre la vie en danger ou être fatals, ont été rarement rapportés en association avec le traitement par la prégabaline. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et être étroitement surveillés pour détecter toute réaction cutanée. Si des signes et des symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la prégabaline doit être arrêtée immédiatement et un autre traitement envisagé (le cas échéant).

##### *Étourdissements, somnolence, perte de conscience, confusion et troubles mentaux*

Le traitement par la prégabaline a été associé à des étourdissements et à de la somnolence, ce qui pourrait augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) chez les personnes âgées. Des cas de perte de conscience, de confusion et de troubles mentaux ont également été signalés après commercialisation. Par conséquent, les patients doivent être informés de la prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

##### *Effets liés à la vision*

Dans les essais contrôlés, une proportion plus élevée de patients traités par la prégabaline ont signalé une vision floue

que les patients traités avec un placebo qui ont résolu dans la majorité des cas avec un dosage continu. Dans les études cliniques où des tests ophtalmologiques ont été effectués, l'incidence de la réduction de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel était plus élevée chez les patients traités par la prégabaline que chez les patients traités par placebo ; l'incidence des modifications du fond d'œil était plus élevée chez les patients traités par placebo (voir rubrique 5.1).

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

Dans l'expérience post-commercialisation, des effets indésirables visuels ont également été rapportés, notamment une perte de vision, un flou visuel ou d'autres modifications de l'acuité visuelle, dont beaucoup étaient transitoires.

L'arrêt de la prégabaline peut entraîner la résolution ou l'amélioration de ces symptômes visuels.

### *Insuffisance rénale*

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et, dans certains cas, l'arrêt de la prégabaline a montré la réversibilité de cet effet indésirable.

### *Arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants*

Les données sont insuffisantes pour l'arrêt des médicaments antiépileptiques concomitants, une fois atteint le contrôle des crises par la prégabaline en situation d'appoint, pour aboutir à une monothérapie par la prégabaline.

### *Insuffisance cardiaque congestive*

Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés après commercialisation chez certains patients recevant de la prégabaline. Ces réactions sont principalement observées chez les patients âgés souffrant d'insuffisance cardiovasculaire au cours d'un traitement par la prégabaline pour une indication neuropathique. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. L'arrêt de la prégabaline peut résoudre la réaction.

### *Traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière*

Dans le traitement de la douleur neuropathique centrale due à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables du système nerveux central et en particulier de la somnolence a été augmentée. Cela peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple, des agents antispasmodiques) nécessaires pour cette affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de prégabaline dans cette condition.

### *Dépression respiratoire*

Des cas de dépression respiratoire sévère liés à l'utilisation de la prégabaline ont été rapportés. Les patients présentant une fonction respiratoire altérée, une maladie respiratoire ou neurologique, une insuffisance rénale, l'utilisation concomitante de dépresseurs du SNC et les personnes âgées peuvent être plus à risque de présenter cet effet indésirable grave. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires chez ces patients. (voir rubrique 4.2)

### *Idées et comportements suicidaires*

Des idées et des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont été observés chez des patients traités par la prégabaline depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8). Une étude épidémiologique utilisant un plan d'étude auto-contrôlé (comparant des périodes de traitement à des périodes de non-traitement chez un individu) a mis en évidence un risque accru d'apparition de nouveaux comportements suicidaires et de décès par suicide chez les patients traités par la prégabaline.

Il doit être conseillé aux patients (et aux soignants des patients) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires. Les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. L'arrêt du traitement par la prégabaline doit être envisagé en cas

d'idées et de comportements suicidaires.

*Fonction réduite du tractus gastro-intestinal inférieur*

Il existe des rapports post-commercialisation d'événements liés à une fonction réduite du tractus gastro-intestinal inférieur (par exemple, occlusion intestinale, iléus paralytique, constipation) lorsque la prégabaline a été co-administrée avec des médicaments susceptibles de provoquer une constipation, tels que les analgésiques opioïdes. Lorsque la prégabaline et les opioïdes seront utilisés en association, des mesures de prévention de la constipation peuvent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).

*Utilisation concomitante avec des opioïdes*

La prudence est recommandée lors de la prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes en raison du risque de dépression du SNC (voir rubrique 4.5). Dans une étude cas-témoins d'utilisateurs d'opioïdes, les patients qui prenaient de la prégabaline en même temps qu'un opioïde présentaient un risque accru de décès lié aux opioïdes par rapport à l'utilisation d'opioïdes seuls (rapport de cotes ajusté [aOR], 1,68 [IC à 95 %, 1,19 - 2,36]). Ce risque accru a été observé à faibles doses de prégabaline ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [IC 95 %, 1,04 - 2,22]) et il y avait une tendance à un risque plus élevé à fortes doses de prégabaline ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95 % IC 1,24 - 5,06]).

*Abus, potentiel d'abus ou dépendance*

La prégabaline peut entraîner une pharmacodépendance, qui peut survenir à des doses thérapeutiques. Des cas d'abus et d'abus ont été signalés. Les patients ayant des antécédents de toxicomanie peuvent présenter un risque plus élevé de mésusage, d'abus et de dépendance à la prégabaline, et la prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Avant de prescrire de la prégabaline, le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance du patient doit être soigneusement évalué.

Les patients traités par la prégabaline doivent être surveillés afin de détecter les symptômes d'un mésusage, d'un abus ou d'une dépendance à la prégabaline, tels que le développement d'une tolérance, une augmentation de la dose et un comportement de recherche de drogue.

*Les symptômes de sevrage*

Après l'arrêt d'un traitement à court et à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés. Les symptômes suivants ont été rapportés : insomnie, maux de tête, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements. La survenue de symptômes de sevrage après l'arrêt de la prégabaline peut indiquer une pharmacodépendance (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la prégabaline doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur au moins 1 semaine indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Des convulsions, y compris un état de mal épileptique et des convulsions de type grand mal, peuvent survenir pendant l'utilisation de la prégabaline ou peu de temps après l'arrêt de la prégabaline.

Concernant l'arrêt d'un traitement à long terme par la prégabaline, les données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être liées à la dose.

*Encéphalopathie*

Des cas d'encéphalopathie ont été signalés, principalement chez des patients présentant des affections sous-jacentes susceptibles de précipiter l'encéphalopathie.

*Femmes en âge de procréer/Contraception*

L'utilisation de la prégabaline au cours du premier trimestre de la grossesse peut provoquer des

malformations congénitales majeures chez l'enfant à naître. La prégabaline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse à moins que le bénéfice pour la mère ne l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

#### *Excipients*

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par gélule, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Étant donné que la prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, subit un métabolisme négligeable chez l'homme (<2 % d'une dose récupérée dans l'urine sous forme de métabolites), n'inhibe pas le métabolisme du médicament in vitro et n'est pas liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'elle produise, ou être sujet à des interactions pharmacocinétiques.

#### *Études in vivo et analyse pharmacocinétique de population*

En conséquence, dans les études in vivo, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate n'avaient aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

#### *Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylœstradiol*

La co-administration de prégabaline avec les contraceptifs oraux noréthistérone et/ou éthinylœstradiol n'influence pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre substance.

#### *Système nerveux central influençant les produits médicaux*

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans l'expérience post-commercialisation, des cas d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportés chez des patients prenant de la prégabaline et des opioïdes et/ou d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC). La prégabaline semble être additive dans l'altération de la fonction motrice cognitive et globale causée par l'oxycodone.

#### *Interactions et personnes âgées*

Aucune étude d'interaction pharmacodynamique spécifique n'a été menée chez des volontaires âgés. Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### *Femmes en âge de procréer/Contraception*

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

##### Grossesse

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il a été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez le rat (voir rubrique 5.2). La prégabaline peut traverser le placenta humain.

### Malformations congénitales majeures

Les données d'une étude observationnelle nordique de plus de 2700 grossesses exposées à la prégabaline au cours du premier trimestre ont montré une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures (MCM) parmi la population pédiatrique (vivante ou morte) exposée à la prégabaline par rapport à la population non exposée (5,9 % contre 4,1 %).

Le risque de MCM parmi la population pédiatrique exposée à la prégabaline au cours du premier trimestre était légèrement plus élevé par rapport à la population non exposée (rapport de prévalence ajusté et intervalle de confiance à 95 % : 1,14 (0,96-1,35)) et par rapport à la population exposée à la lamotrigine (1,29 (1,01–1,65)) ou à la duloxétine (1,39 (1,07–1,82)).

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

ASMOGAB ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas de nécessité absolue (si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus).

### Allaitement maternel

La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par la prégabaline en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### La fertilité

Il n'existe pas de données cliniques sur les effets de la prégabaline sur la fertilité féminine.

Dans un essai clinique visant à évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, des sujets masculins en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à une dose de 600 mg/jour. Après 3 mois de traitement, il n'y a eu aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes.

Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets indésirables sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets indésirables sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces résultats n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

ASMOGAB peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. ASMOGAB peut provoquer des étourdissements et de la somnolence et peut donc influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est déconseillé aux patients de conduire, d'utiliser des machines complexes ou de se livrer à d'autres activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que l'on sache si ce médicament affecte leur capacité à effectuer ces activités.

#### 4.8 Effets indésirables

Le programme clinique de prégabaline a impliqué plus de 8 900 patients exposés à la prégabaline, dont plus de 5 600 étaient dans des essais contrôlés par placebo en double aveugle. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements et la somnolence. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, le taux d'abandon dû à des effets indésirables était de 12 % pour les patients recevant de la prégabaline et de 5 % pour les patients recevant un placebo. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt des groupes de traitement par la prégabaline étaient les étourdissements et la somnolence.

Dans le tableau 2 ci-dessous, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure au placebo et chez plus d'un patient sont répertoriés par classe et fréquence (très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables listés peuvent également être associés à la maladie sous-jacente et/ou aux médicaments concomitants.

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 sur le SNC et en particulier de la somnolence a été augmentée (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires signalées après la commercialisation sont incluses en italique dans la liste ci-dessous.

**Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline**

Classe de système d'organes	Effets indésirables du médicament
<b>Infections et infestations</b>	
fréquent	Rhinopharyngite
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>	
Peu fréquent	Neutropénie
<b>Troubles du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	<i>Hypersensibilité</i>
Rare	<i>Angioedème, réaction allergique</i>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
fréquent	L'appétit a augmenté
Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

<b>Troubles psychiatriques</b>	
fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, diminution de la libido, désorientation, insomnie
Peu fréquent	Hallucination, attaque de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, élévation de l'humeur, agressivité, sautes d'humeur, dépersonnalisation, difficulté à trouver ses mots, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
Rare	Désinhibition, comportement suicidaire, idées suicidaires
Fréquence indéterminée	<i>Toxicomanie</i>
<b>Troubles du système nerveux</b>	
très fréquent	Vertiges, somnolence, maux de tête
fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésie, hypoesthésie, sédation, trouble de l'équilibre, léthargie
Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, perte de conscience, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, étourdissement postural, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, déficience mentale, trouble de la parole, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, malaise
Rare	<i>Convulsions, hypokinésie, parosmie, dysgraphie, parkinsonisme</i>
<b>Troubles oculaires</b>	
fréquent	Vision floue, diplopie
Peu fréquent	Perte de vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, défaut du champ visuel, acuité visuelle réduite, douleur oculaire, asthénopie, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement accru, irritation oculaire,
Rare	<i>Perte de vision, kératite, oscillopsie, altération de la perception visuelle de la profondeur, mydriase, strabisme, luminosité visuelle</i>
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>	
fréquent	vertige
Peu fréquent	Hyperacousie
<b>Troubles cardiaques</b>	
Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire premier degré, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque congestive
Rare	<i>Allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale</i>
<b>Affections vasculaires</b>	

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypotension, hypertension, froideur périphérique
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale
Rare	Œdème pulmonaire, oppression de la gorge
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
<b>Problèmes gastro-intestinaux</b>	
fréquent	Vomissements, nausées, bouche sèche, constipation, diarrhée, flatulence, distension abdominale
Peu fréquent	Reflux gastro-oesophagien, hypersécrétion salivaire, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie, gonflement de la langue
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	Enzymes hépatiques élevées *
Rare	Jaunisse
Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose, urticaire, prurit
Rare	Syndrome de Stevens Johnson, sueurs froides, nécrolyse épidermique toxique
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>	
fréquent	Crampes musculaires, arthralgies, dorsalgies, douleurs dans les membres, spasmes cervicaux
Peu fréquent	Gonflement des articulations, myalgie, contractions musculaires, douleurs au cou, raideur musculaire
Rare	Rhabdomyolyse
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>	
fréquent	Dysérection
Peu fréquent	Éjaculation retardée, dysfonction sexuelle, dysménorrhée, douleur mammaire
Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
fréquent	Démarche anormale, sensation d'ivresse, fatigue, œdème périphérique, œdème, chute, sensation anormale
Peu fréquent	Œdème généralisé, pyrexie, œdème du visage, oppression thoracique, douleur, soif, frissons, asthénie
<b>Enquêtes</b>	
fréquent	Poids augmenté
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la créatinine sanguine, diminution du potassium sanguin, perte de poids.
Rare	Le nombre de globules blancs a diminué

\*Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALT) et augmentation de l'aspartate aminotransférase (AST).

Après l'arrêt d'un traitement à court et à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés. Les symptômes suivants ont été rapportés : insomnie, maux de tête, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleur, hyperhidrose et étourdissements. Ces symptômes peuvent indiquer une dépendance à la drogue. Le patient doit en être informé au début du traitement.

Concernant l'arrêt du traitement à long terme par la prégabaline, les données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être liées à la dose (voir rubriques 4.2 et 4.4).

#### Population pédiatrique

Le profil de sécurité de la prégabaline observé dans cinq études pédiatriques chez des patients présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire (étude d'efficacité et de sécurité de 12 semaines chez des patients âgés de 4 à 16 ans, n = 295 ; étude d'efficacité et de sécurité de 14 jours chez des patients 1 mois à moins de 4 ans, n = 175 ; étude de pharmacocinétique et de tolérabilité, n = 65 ; et deux études de suivi en ouvert d'un an sur l'innocuité, n = 54 et n = 431) était similaire à celle observée dans les études sur les adultes de patients épileptiques. Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude de 12 semaines avec le traitement par la prégabaline étaient la somnolence, la pyrexie, l'infection des voies respiratoires supérieures, l'augmentation de l'appétit, la prise de poids et la rhinopharyngite. Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude de 14 jours avec le traitement par la prégabaline ont été la somnolence, l'infection des voies respiratoires supérieures et la pyrexie (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

#### **4.9 Surdosage**

Dans l'expérience post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés observés lorsque la prégabaline était prise en surdosage comprenaient la somnolence, l'état confusionnel, l'agitation et l'agitation. Des saisies ont également été signalées.

En de rares occasions, des cas de coma ont été signalés.

Le traitement d'un surdosage en prégabaline doit inclure des mesures générales de soutien et peut inclure une hémodialyse si nécessaire (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

## **5.0 Propriétés pharmacologiques**

### **5.1 Propriétés Pharmacodynamiques**

**Groupe pharmacothérapeutique :** Antiépileptiques, autres antiépileptiques

**Code ATC :** N03AX16

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

#### Mécanisme d'action

La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine  $\alpha 2\text{-}\delta$ ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

#### Efficacité clinique et sécurité

##### *Douleur neuropathique*

L'efficacité a été démontrée dans des essais sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-herpétique et les lésions de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleur neuropathique.

La prégabaline a été étudiée dans 10 essais cliniques contrôlés d'une durée allant jusqu'à 13 semaines avec une administration deux fois par jour (BID) et jusqu'à 8 semaines avec une administration trois fois par jour (TID). Dans l'ensemble, les profils d'innocuité et d'efficacité des schémas posologiques BID et TID étaient similaires.

Dans les essais cliniques jusqu'à 12 semaines pour les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une réduction de la douleur a été observée à la semaine 1 et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.

Dans des essais cliniques contrôlés sur la douleur neuropathique périphérique, 35 % des patients traités par la prégabaline et 18 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur. Pour les patients ne présentant pas de somnolence, une telle amélioration a été observée chez 33 % des patients traités par la prégabaline et 18 % des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de répondeurs étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.

Dans l'essai clinique contrôlé sur la douleur neuropathique centrale, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.

#### *Épilepsie*

## Traitement d'appoint

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines avec une administration deux fois par jour (BID) ou trois fois par jour (TID). Dans l'ensemble, les profils d'innocuité et d'efficacité des schémas posologiques BID et TID étaient similaires.

Une réduction de la fréquence des crises a été observée à la semaine 1.

### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de la prégabaline en tant que traitement d'appoint de l'épilepsie chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans et les adolescents n'ont pas été établies. Les événements indésirables observés dans une étude de pharmacocinétique et de tolérance qui a inclus des patients âgés de 3 mois à 16 ans (n = 65) avec des crises d'épilepsie partielles étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Résultats d'une étude contrôlée par placebo de 12 semaines portant sur 295 patients pédiatriques âgés de 4 à 16 ans et d'une étude contrôlée par placebo de 14 jours portant sur 175 patients pédiatriques âgés de 1 mois à moins de 4 ans visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la prégabaline en tant que traitement d'appoint pour le traitement des crises d'épilepsie partielles et deux études d'innocuité ouvertes d'un an chez 54 et 431 patients pédiatriques respectivement, âgés de 3 mois à 16 ans atteints d'épilepsie, indiquent que les effets indésirables de la pyrexie et des infections des voies respiratoires supérieures ont été observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte chez des patients épileptiques (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dans l'étude contrôlée par placebo de 12 semaines, les patients pédiatriques (âgés de 4 à 16 ans) ont reçu de la prégabaline 2,5 mg/kg/jour (maximum, 150 mg/jour), de la prégabaline 10 mg/kg/jour (maximum, 600 mg/jour) ou un placebo. Le pourcentage de sujets avec une réduction d'au moins 50 % des crises partielles par rapport à la valeur initiale était de 40,6 % des sujets traités par la prégabaline 10 mg/kg/jour (p=0,0068 versus placebo), 29,1 % des sujets traités par la prégabaline 2,5 mg /kg/jour (p=0,2600 versus placebo) et 22,6% de ceux recevant le placebo.

Dans l'étude contrôlée par placebo de 14 jours, les patients pédiatriques (âgés de 1 mois à moins de 4 ans) ont reçu de la prégabaline 7 mg/kg/jour, de la prégabaline 14 mg/kg/jour ou un placebo. La fréquence médiane des crises sur 24 heures au départ et à la dernière visite était de 4,7 et 3,8 pour la prégabaline 7 mg/kg/jour, de 5,4 et 1,4 pour la prégabaline 14 mg/kg/jour et de 2,9 et 2,3 pour le placebo, respectivement. La prégabaline 14 mg/kg/jour a significativement réduit la fréquence des crises partielles transformées en log par rapport au placebo (p=0,0223) ; la prégabaline 7 mg/kg/jour n'a pas montré d'amélioration par rapport au placebo.

Dans une étude contrôlée par placebo de 12 semaines chez des sujets présentant des crises tonico-cloniques généralisées primaires (PGTC), 219 sujets (âgés de 5 à 65 ans, dont 66 âgés de 5 à 16 ans) ont reçu de la prégabaline 5 mg/kg/jour (maximum 300 mg/jour), 10 mg/kg/jour (maximum 600 mg/jour) ou un placebo en traitement adjuvant. Le pourcentage de sujets présentant une réduction d'au moins 50 % du taux de crises de PGTC était de 41,3 %, 38,9 % et

41,7 % pour la prégabaline 5 mg/kg/jour, la prégabaline 10 mg/kg/jour et le placebo, respectivement.

### Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée dans 1 essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines avec une administration deux fois par jour (BID). La prégabaline n'a pas atteint la non-infériorité par rapport à la lamotrigine sur la base du critère d'évaluation de l'absence de crises à 6 mois. La prégabaline et la lamotrigine étaient également sûres et bien tolérées.

### Trouble d'anxiété généralisée

La prégabaline a été étudiée dans 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, une étude chez les personnes âgées d'une durée de 8 semaines et une étude de prévention des rechutes à long terme avec une phase de prévention des rechutes en double aveugle d'une durée de 6 mois.

Le soulagement des symptômes du TAG, tel que reflété par l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A), a été observé à la semaine 1.

Dans les essais cliniques contrôlés (durée de 4 à 8 semaines), 52 % des patients traités par la prégabaline et 38 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin.

Dans les essais contrôlés, une proportion plus élevée de patients traités par la prégabaline ont signalé une vision floue que les patients traités par placebo, qui ont disparu dans la majorité des cas avec la poursuite de l'administration. Des tests ophtalmologiques (y compris des tests d'acuité visuelle, des tests formels du champ visuel et un examen du fond d'œil dilaté) ont été effectués chez plus de 3600 patients dans le cadre d'essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, l'acuité visuelle a été réduite chez 6,5 % des patients traités par la prégabaline et 4,8 % des patients sous placebo. Des modifications du champ visuel ont été détectées chez 12,4 % des patients traités par la prégabaline et 11,7 % des patients sous placebo. Des modifications du fond d'œil ont été observées chez 1,7 % des patients traités par la prégabaline et 2,1 % des patients traités par placebo.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la prégabaline est similaire chez les volontaires sains, les patients épileptiques recevant des antiépileptiques et les patients souffrant de douleur chronique.

### Absorption

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les concentrations plasmatiques maximales se produisant dans l'heure qui suit l'administration d'une dose unique et

## ASMOGAB (PREGABALIN CAPSULES 75 MG)

de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée à  $\geq 90\%$  et est indépendante de la dose. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint en 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline est diminué lorsqu'il est administré avec de la nourriture, ce qui entraîne une diminution de la C<sub>max</sub> d'environ 25 à 30 % et un retard du t<sub>max</sub> à environ 2,5 heures. Cependant, l'administration de prégabaline avec de la nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur le degré d'absorption de la prégabaline.

### Distribution

Dans des études précliniques, il a été démontré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez la souris, le rat et le singe. Il a été démontré que la prégabaline traverse le placenta chez les rats et est présente dans le lait des rats en lactation. Chez l'homme, le volume apparent de distribution de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline n'est pas liée aux protéines plasmatiques.

### Biotransformation

La prégabaline subit un métabolisme négligeable chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98 % de la radioactivité récupérée dans l'urine était de la prégabaline inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, il n'y avait aucune indication de racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R.

### Élimination

La prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination moyenne de la prégabaline est de 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

Un ajustement posologique chez les patients présentant une fonction rénale réduite ou sous hémodialyse est nécessaire (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

### Linéarité/ non-linéarité

La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire sur l'intervalle de doses quotidiennes recommandées. La variabilité pharmacocinétique interindividuelle de la prégabaline est faible (< 20 %). La pharmacocinétique de doses multiples est prévisible à partir des données de dose unique. Par conséquent, une surveillance systématique des concentrations plasmatiques de prégabaline n'est pas nécessaire.

### Genre

Les essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de prégabaline.

### Insuffisance rénale

La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est efficacement éliminée du plasma par hémodialyse (après un traitement par hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de prégabaline sont réduites

d'environ 50 %). L'élimination rénale étant la principale voie d'élimination, une réduction de la dose chez les insuffisants rénaux et une supplémentation de la dose après hémodialyse sont nécessaires (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

#### Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique. Étant donné que la prégabaline ne subit pas de métabolisme significatif et qu'elle est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, une altération de la fonction hépatique ne devrait pas modifier de manière significative les concentrations plasmatiques de prégabaline.

#### Population pédiatrique

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

Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, en général, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était similaire dans tout le groupe d'âge et survenait de 0,5 à 2 heures après l'administration.

Les paramètres C<sub>max</sub> et AUC de la prégabaline ont augmenté de manière linéaire avec l'augmentation de la dose dans chaque groupe d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une augmentation de la clairance ajustée au poids corporel de 43 % chez ces patients par rapport aux patients pesant  $\geq$  30 kg.

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

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline, et ces relations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes.

La pharmacocinétique de la prégabaline chez les patients de moins de 3 mois n'a pas été étudiée (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

#### Âgé

La clairance de la prégabaline a tendance à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline est cohérente avec les diminutions de la clairance de la créatinine associées à l'augmentation de l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients présentant une fonction rénale altérée liée à l'âge (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

#### Mères allaitantes

La pharmacocinétique de 150 mg de prégabaline administrée toutes les 12 heures (dose quotidienne de 300 mg) a été évaluée chez 10 femmes allaitantes à au moins 12 semaines post-partum. La lactation n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. La prégabaline a été excrétée dans le lait maternel avec des concentrations moyennes à l'état d'équilibre d'environ 76 % de celles du plasma maternel. La dose infantile

estimée provenant du lait maternel (en supposant une consommation moyenne de lait de 150 ml/kg/jour) des femmes recevant 300 mg/jour ou la dose maximale de 600 mg/jour serait de 0,31 ou 0,62 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses estimées représentent environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale exprimée en mg/kg.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans des études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, notamment une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne couramment observée chez les rats albinos âgés a été observée après une exposition à long terme à la prégabaline à des expositions  $\geq 5$  fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée.

La prégabaline n'était pas tératogène chez la souris, le rat ou le lapin. La toxicité fœtale chez les rats et les lapins n'est survenue qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition humaine. Dans les études de toxicité prénatale/postnatale, la prégabaline a induit une toxicité pour le développement de la progéniture chez le rat à des expositions  $> 2$  fois l'exposition humaine maximale recommandée.

Des effets indésirables sur la fertilité chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition thérapeutique. Les effets nocifs sur les organes reproducteurs mâles et les paramètres du sperme étaient réversibles et ne se produisaient qu'à des expositions suffisamment supérieures à l'exposition thérapeutique ou étaient associés à des processus dégénératifs spontanés dans les organes reproducteurs mâles chez le rat. Par conséquent, les effets ont été considérés comme peu ou pas pertinents sur le plan clinique.

La prégabaline n'est pas génotoxique d'après les résultats d'une batterie de tests in vitro et in vivo.

Des études de cancérogénicité de deux ans avec la prégabaline ont été menées chez des rats et des souris. Aucune tumeur n'a été observée chez les rats à des expositions jusqu'à 24 fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune incidence accrue de tumeurs n'a été constatée à des expositions similaires à l'exposition humaine moyenne, mais une incidence accrue d'hémangiosarcome a été observée à des expositions plus élevées. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et la prolifération associée des cellules endothéliales. Ces changements plaquettaires n'étaient pas présents chez les rats ou chez les humains sur la base de données cliniques à court terme et limitées à long terme. Il n'existe aucune preuve suggérant un risque associé pour l'homme.

Chez les rats juvéniles, les types de toxicité ne diffèrent pas qualitativement de ceux observés chez les rats adultes. Cependant, les rats juvéniles sont plus sensibles. Aux expositions thérapeutiques, il y avait des signes cliniques d'hyperactivité et de bruxisme sur le SNC et certains changements de croissance (suppression transitoire de la prise de poids corporel). Des effets sur le cycle oestral ont été observés à 5 fois l'exposition thérapeutique humaine. Une réponse de sursaut acoustique réduite a été observée chez les rats juvéniles 1 à 2 semaines après l'exposition à  $> 2$  fois l'exposition thérapeutique humaine. Neuf semaines après l'exposition, cet effet n'était plus observable.

## **6 Renseignements pharmaceutiques**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydrogénophosphate de calcium (diluant), amidon de maïs (diluant), laurylsulfate de sodium (lubrifiant), crospovidone (désintégrant), glycolate d'amidon sodique (désintégrant), talc purifié (glissant), stéarate de magnésium (lubrifiant), silice colloïdale anhydre (glissant) , Capsule de gélatine dure vide (enveloppe de la capsule).

### **6.2 Incompatibilités**

N'est pas applicable

### **6.3 Durée de conservation**

3 years

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver en dessous de 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

Gardez le médicament hors de la portée des enfants.

### **6.5 Nature et contenu du recipient**

3 x 10 gélules (10 gélules emballées dans un blister Alu/PVC et ces 3 blisters sont emballés dans un carton unitaire imprimé avec une notice.)

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations**

Aucun.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**ASMOH LABORATORIES LIMITED**

### **Registered Office:**

A-19, 1st floor, Gazipur village

Delhi- 110096, INDIA

**Ph.:-** +91-120-4516710

**Email:** info@asmohlab.com

**Web:** www.asmohlab.com

## **8. SITE DE FABRICATION :**

**ASMOH LABORATORIES LIMITED**

K.No. 705 Nalagarh Road, Malku Majra,

Tehsil Nalagarh, Baddi,

Distt. Solan (H.P.) (India)

## **9. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

-----N / A-----

**10. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

-----N / A-----

**11. DATE DE RÉVISION DU TEXTE**

01/2023

**12. DOSIMÉTRIE : Sans objet.**

**13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE : LISTE I**