

# **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **Renerve-P 150**

### **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Renerve-P 150, hard gelatin capsule.

### **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each hard gelatin capsule contains:

- Pregabalin BP: 150 mg
- Mecobalamin JP: 1500 µg.

For the full list of the excipients, see section 6.1

### **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Hard gelatin capsules.

The black/red-colored, size '0' hard gelatin capsule contains pale pink colour powder.

### **4. CLINICAL PARTICULARS**

#### **4.1. Therapeutic indications**

It is indicated for the treatment of -

- Neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN)
- Postherpetic neuralgia (PHN)
- Adjunctive therapy for the treatment of partial onset seizures in patients
- 4 years of age and older
- Fibromyalgia
- Neuropathic pain associated with spinal cord injury

#### **4.2. Dosage and administration**

Dose : 1 capsule per day.

#### **Renal impairment**

Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance, dose reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CLcr). Renerve P 150 is not recommended if the creatinine clearance is < 60 (mL/min).

#### **Hepatic impairment**

No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment

#### Paediatric population

The safety and efficacy of Renerve P 150 in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established. Renerve P 150 is not recommended for < 12 years of age.

#### Elderly

Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function. Renerve P 150 is not recommended if the creatinine clearance is < 60 (mL/min).

#### Mode of Administration

Renerve-P 150 can be taken with or without food.

Renerve-P 150 is for oral use only.

### **4.3. Contraindications**

Pregabalin is contraindicated in patients with known hypersensitivity to pregabalin or any of its components.

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

#### **Pregabalin**

##### **Patients with Diabetes**

In accordance with current clinical practice, some diabetic patients who gain weight on pregabalin therapy may require adjustment of glucose-lowering medications.

##### **Hypersensitivity reactions**

Hypersensitivity reactions, including angioedema, have been reported in post-marketing experience. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as swelling of the face, periorbital area or upper respiratory tract, appear.

##### **Dizziness, drowsiness, loss of consciousness, confusion and mental disorders**

Pregabalin has been associated with dizziness and drowsiness, which may increase the incidence of accidental injuries (falls) 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 take caution until they become familiar with the potential effects of the drug.

##### **Vision-related effects**

In controlled trials, higher proportions of pregabalin-treated patients reported blurred vision than placebo-treated patients, which resolved in the majority of cases with continued treatment.

The incidence of reduced visual acuity and visual field changes was higher in pregabalin-treated patients than in placebo-treated patients in clinical studies involving ophthalmologic testing. Incidence of fundoscopic changes was higher in patients treated with placebo.

Visual adverse events have also been reported in post-marketing experience, including loss of vision, blurred vision or other changes in visual acuity, many of which were transient.

These visual symptoms may resolve or improve with discontinuation of pregabalin.

### **Renal impairment**

Renal failure has been reported and, in some cases, discontinuation of pregabalin has resulted in reversal of this adverse effect.

### **Withdrawal of concomitant antiepileptic drugs**

No sufficient data exist for withdrawal of concomitant antiepileptic drugs once seizure control with pregabalin in the add-on setting has been achieved to allow for pregabalin monotherapy.

### **Withdrawal symptoms**

Withdrawal symptoms have been observed in some patients after discontinuation of short- and long-term treatment with pregabalin. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhea, flu-like syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness.

The patient should be informed at the start of treatment.

Seizures, including seizures and grand mal seizures (tonic-clonic seizures), may occur during the treatment with pregabalin or shortly after discontinuation of treatment.

Data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose-dependent after long-term pregabalin therapy has been discontinued.

### **Congestive heart failure**

Congestive heart failure has been reported post-marketing in some patients receiving pregabalin. These reactions are most commonly seen in elderly patients with cardiovascular disorders during treatment with pregabalin for a neuropathic indication.

Pregabalin should be used with caution in these patients. The reaction may get resolved on discontinuing pregabalin.

### **Treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury**

Increased incidence of general adverse reactions, central nervous system adverse reactions and especially somnolence in the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury. This may be attributed to an additive effect due to concomitant medications (e.g. anti-spastic agents) required for this condition. This should be taken into account when prescribing pregabalin for this condition.

### **Mecobalamin**

The use of Mecobalamin to treat deficiency or any medical condition requires medical supervision.

The typical dose of dietary supplements used by pregnant and lactating women is 12 micrograms per day.

Pregnant and nursing mothers should only use higher doses if advised by their doctor.

Doses above 10 micrograms per day may produce a hematologic response in individuals with anemia due to folate deficiency.

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

#### **Pregabalin**

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 estradiol**

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

#### **CNS influencing medical products**

Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam.

There have been post-marketing reports of respiratory failure, coma and death in patients receiving pregabalin and opioids and/or other central nervous system (CNS) depressant drugs. 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. Drug-drug interaction studies have only been performed in adults.

## **Mecobalamin**

Not specified.

## **4.6. Fertility, pregnancy and breastfeeding**

### **Pregabalin**

#### **Women of child-bearing potential/Contraception**

Women of childbearing potential should use effective contraception during treatment (see section 4.4).

#### **Pregnancy**

Reproductive toxicity has been reported in animal studies (see section 5.3).

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

##### **Major congenital malformations**

Data from an observational study of more than 2700 pregnancies exposed to pregabalin in the first trimester in the Nordic countries revealed a higher prevalence of major congenital malformations (MCM) in the pediatric population (live or stillborn) exposed to pregabalin compared with the unexposed population (5.9% versus 4.1%).

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

Analyses of specific malformations revealed higher risks for nervous system, eye, facial (orofacial clefts), urinary, and genital malformations, but the numbers were small, and the estimates were not accurate.

RENERVE-P 150 should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus).

#### **Breastfeeding**

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.

Healthy male subjects were given a dose of 600 mg/day in a clinical trial evaluating the effect of pregabalin on sperm motility. No effect on sperm motility was observed after 3 months of treatment.

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).

## **Mecobalamin**

Not specified.

#### **4.7. Effects on ability to drive and operate machinery**

##### **Pregabalin**

Pregabalin may cause a minor to moderate effect on the ability to drive and use machines. Pregabalin may cause dizziness and drowsiness which may affect the ability to drive or operate machinery.

Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this drug affects their ability to perform these activities.

##### **Mecobalamin**

Not applicable.

#### **4.8. Adverse effects**

##### **Pregabalin**

The program to clinically evaluate pregabalin involved more than 8,900 patients exposed to pregabalin, more than 5,600 of whom were exposed 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. Dizziness and somnolence were the most common adverse events that led to the discontinuation of pregabalin.

All adverse events occurring at a higher incidence than placebo and in more than one patient (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 ( $< 1/10,000$ ), undetermined frequency (cannot be estimated based on available data) are listed in Table 2 below by type and frequency.

Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing severity. The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and / or concomitant medicinal products.

The incidence of adverse events in general, CNS adverse events and somnolence in particular, were increased in the treatment of central neuropathic pain due to spinal cord injury (see section 4.4).

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

**Table 2. Adverse reactions to pregabalin**

<b>System organ class</b>	<b>Adverse effects</b>
<b>Infections and infestations</b>	
Frequent	Nasopharyngitis
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>	
Uncommon	Neutropaenia

System organ class	Adverse effects
<b>Immune system disorders</b>	
Uncommon	<i>Hypersensitivity</i>
Rare	<i>Angioedema, allergic reaction</i>
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	
Frequent	Increased appetite
Uncommon	Anorexia, hypoglycaemia
<b>Psychiatric disorders</b>	
Frequent	Euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, decreased libido
Uncommon	Hallucinations, panic attacks, nervousness, agitation, depression, depressed mood, elation, <i>aggressiveness</i> , mood swings, depersonalization, lack of words, abnormal dreams, increased libido, anorgasmia, apathy
Rare	Disinhibition
<b>Nervous system disorders</b>	
Very common	Dizziness, somnolence, headache
Frequent	Ataxia, coordination disorders, tremors, dysarthria, amnesia, memory disorders, attention disorders, paresthesias, hypoesthesia, sedation, balance disorders, lethargy
Uncommon	Syncope, stupor, myoclonus, <i>loss of consciousness</i> , psychomotor hyperactivity, dyskinesia, positional vertigo, intention tremor, nystagmus, cognitive impairment, <i>altered mental function</i> , language impairment, hyporeflexia, hyperesthesia, burning sensation, agueusia, <i>discomfort</i>
Rare	<i>Seizures</i> , parosmia, hypokinesia, dysgraphia, parkinsonian syndrome
<b>Eye disorders</b>	
Frequent	Blurred vision, diplopia
Uncommon	Loss of peripheral vision, visual disturbances, eye swelling, visual field defects, decreased visual acuity, eye pain, visual fatigue, photopsia, dry eyes, tearing, eye irritation
Rare	<i>Loss of vision</i> , keratitis, oscillopsia, impaired stereoscopic vision, mydriasis, strabismus, visual brightness
<b>Ear and labyrinth disorders</b>	
Frequent	Vertigo
Uncommon	Hyperacusis
<b>Cardiac disorders</b>	
Uncommon	Tachycardia, first degree atrioventricular block, sinus bradycardia, <i>congestive heart failure</i>
Rare	<i>QT prolongation</i> , sinus tachycardia, sinus arrhythmia
<b>Vascular disorder</b>	
Uncommon	Hypotension, hypertension, hot flushes, flushing, peripheral coldness
<b>Respiratory thoracic and mediastinal disorders</b>	
Uncommon	Dyspnoea, epistaxis, cough, nasal congestion, rhinitis, snoring, nasal dryness
Rare	<i>Pulmonary oedema</i> , throat tightness
Not known	Respiratory depression

System organ class	Adverse effects
<b>Gastrointestinal disorders</b>	
Frequent	Vomiting, <i>nausea</i> , constipation, <i>diarrhoea</i> , flatulence, abdominal distension, dry mouth
Uncommon	Gastroesophageal reflux disease, salivary hypersecretion, oral hypoesthesia
Rare	Ascites, pancreatitis, <i>swollen tongue</i> , dysphagia
<b>Hepatobiliary disorders</b>	
Uncommon	Elevated liver enzymes*
Rare	Jaundice
Very rare	Hepatic failure, hepatitis
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	
Uncommon	Papular rash, urticaria, hyperhidrosis, <i>pruritus</i>
Rare	<i>Stevens-Johnson syndrome</i> , cold sweats, <i>toxic epidermal necrolysis</i>
<b>Musculoskeletal and connective tissue disorders</b>	
Frequent	Muscle cramps, arthralgia, back pain, pain in the limbs, neck spasms
Uncommon	Swelling of joints, myalgia, muscle contractions, neck pain, muscle stiffness
Rare	Rhabdomyolysis
<b>Renal and urinary tract disorders</b>	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria
Rare	Renal failure, oliguria, <i>urinary retention</i>
<b>Reproduction organ and breast disorders</b>	
Frequent	Erectile dysfunction
Uncommon	Sexual dysfunction, delayed ejaculation, dysmenorrhea, breast pain
Rare	Amenorrhea, breast discharge, breast enlargement, <i>gynecomastia</i>
<b>General disorders and administration site conditions</b>	
Frequent	Oedema peripheral, oedema, <i>gait abnormal</i> , fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue
Uncommon	Generalized oedema, <i>face oedema</i> , chest tightness, pain, pyrexia, thirst, chills, asthenia
<b>Investigations</b>	
Frequent	Weight gain
Uncommon	Increased blood creatine phosphokinase, increased blood glucose, decreased platelet count, increased creatinine, hypokalaemia, weight loss
Rare	Decreased white blood cell count

\*increased alanine aminotransferase (ALT), increased aspartate aminotransferase (AST)

Withdrawal symptoms have been observed in some patients after discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin. The following reactions have been reported: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis, and dizziness, suggesting a physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment.

The data with respect to discontinuation of long-term treatment with pregabalin suggests that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose dependent.

### **Pediatric population**

The safety profile of pregabalin observed in five pediatric studies in patients with partial seizures with or without secondary generalization (12-week efficacy and safety study in patients aged 4 to 16 years, n= 295; 14-day efficacy and safety study in patients aged 1 month to less than 4 years, n=175; pharmacokinetic and safety study, n=65; and two 1-year open-label safety follow-up studies, n=54 and n=431) was similar to that observed in studies of adult patients with epilepsy.

The most common adverse events observed during the 12-week study with pregabalin treatment were: drowsiness, fever, upper respiratory tract infection, increased appetite, weight gain and nasopharyngitis.

The most common adverse events observed during the 14-day study with pregabalin treatment were: drowsiness, upper respiratory tract infection and fever (see sections 4.2, 5.1 and 5.2).

### **Reporting of suspected side effects**

Reporting suspected side effects after the medicine is authorized, is important. It enables continuous monitoring of the risk-benefit of the medication. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the French national reporting system,

### **4.9. Overdose**

#### **Pregabalin**

Somnolence, state of confusion, agitation, and restlessness were the most common adverse events observed with pregabalin overdose during the post-marketing experience.

On rare occasions, cases of coma have been reported.

Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include hemodialysis if necessary.

#### **Mecobalamin**

Unknown.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1. Pharmacodynamic properties**

The combination of pregabalin and methylcobalamin binds to the  $\alpha 2\delta$  (alpha2delta) subunit of the voltage-gated calcium channel in the central nervous system. It helps to decrease the release of neurotransmitters, including glutamate, norepinephrine, substance P and calcitonin gene-related peptide. However, unlike anxiolytic compounds (e.g., benzodiazepines) that exert their therapeutic effects by binding to GABA and benzodiazepine receptors, it does not bind directly to these receptors, does not increase GABA currents, and does not affect GABA metabolism.

The half-life of pregabalin is 6.3 hours.

#### **Mechanism of action**

The combination of pregabalin and methylcobalamin not only decreases the release of neurotransmitters, but also contributes to the regeneration of the myelin sheath.

Pregabalin also has an analgesic activity that reduces the pain associated with neuropathy. Thus, the combination of pregabalin and methylcobalamin is useful to stop the progression of diabetic neuropathy and to relieve the pain associated with neuropathy.

Methylcobalamin is a cofactor for methionine synthase, an enzyme that transfers methyl groups to homocysteine to regenerate methionine. High homocysteine levels represent a risk factor for coronary heart disease. Methionine can be converted to S-adenosylmethionine (SAM) which is involved in various methylation reactions in the body, one of which is to relieve depression.

## **5.2. Pharmacokinetic properties**

### **Pregabalin**

The steady-state pharmacokinetics of pregabalin are similar in healthy volunteers, in patients with epilepsy who are receiving antiepileptic drugs, and in patients with chronic pain.

#### **Absorption**

Pregabalin is rapidly absorbed under fasting conditions, with peak plasma levels occurring within one hour after single or multiple doses. 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 absorption of pregabalin decreases when the drug is administered with food, leading to an approximate 25-30% decrease in  $C_{max}$  and a delay in  $T_{max}$  of approximately 2.5 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.

#### **Distribution**

Pregabalin has been shown in preclinical studies 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 after oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.

#### **Biotransformation**

Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. After the administration of a single dose of radio-labelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine as unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. No racemization of the S-enantiomer of pregabalin to the R-enantiomer has been demonstrated in preclinical studies.

#### **Removal**

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 hemodialysis 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 can be predicted 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 hemodialysis (plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50% following a 4-hour hemodialysis treatment). Since the elimination is primarily by renal route, it is necessary to reduce the dosage in patients with renal insufficiency and to adjust the dose after hemodialysis (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.

### **Pediatric population**

The pharmacokinetics of pregabalin were evaluated in pediatric patients with epilepsy (age group: 1-23 months, 2-6 years, 7-11 years, and 12-16 years) at 2.5, 5, 10, and 15 mg/kg/day doses in a pharmacokinetic and safety study.

After oral administration of pregabalin in fasting pediatric patients, the time to peak plasma was generally similar in all age groups. This peak was reached between 0.5 and 2 hours after dosing.

The  $C_{max}$  and AUC values of pregabalin increased linearly with increasing dose in each age group. AUC was 30% lower in pediatric patients weighing less than 30 kg because of a higher body weight-adjusted clearance of 43% in these patients compared with patients weighing  $\geq$  30 kg.

The terminal half-life of pregabalin averaged approximately 3 to 4 hours in pediatric patients up to 6 years of age and 4 to 6 hours from 7 years of age.

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 pediatric 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 patients**

Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in oral pregabalin clearance reflects the age-related decrease in creatinine clearance. It may be necessary to reduce the dose of pregabalin in patients with age-related decreased renal function (see section 4.2 Table 1).

### **Breast-feeding mothers**

The pharmacokinetics were evaluated in 10 lactating women receiving pregabalin 150 mg every 12 hours (300 mg daily) for 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 amount ingested by the infant *via* breast milk (assuming an average milk consumption of 150 mL/kg/d) from a mother receiving 300 mg/d or the maximum dose of 600 mg/d was estimated to be 0.31 or 0.62 mg/kg/d respectively. These estimated doses are approximately 7% of the total daily maternal dose on a mg/kg basis.

## **Mecobalamin**

Mecobalamin is the neurologically active form of vitamin B12 and is present as a water-soluble vitamin in the body. It is a cofactor of the enzyme methionine synthase, whose function is to transfer methyl groups for the regeneration of methionine from homocysteine. It increases the production of erythrocytes in anemia by promoting the synthesis of nucleic acids in the bone marrow and by facilitating the maturation and division of erythrocytes.

**Absorption:** Maximum plasma concentrations after 3 hours (oral); 0.9 hours (IM); 3 minutes (IV).

**Excretion:** Through the urine.

### **5.3. Pre-clinical safety data**

#### **Pregabalin**

Pregabalin was well tolerated at clinically relevant doses in conventional animal safety pharmacology studies. CNS effects including hypoactivity, hyperactivity and ataxia were observed in repeated dose toxicity studies in rats and monkeys. 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. Fetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures well 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 as demonstrated by a series of *in vitro* and *in vivo* tests.

Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice.

No tumors were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day.

No evidence of increased tumor incidence was observed in mice at exposures similar to the average human exposure, but an increased incidence of hemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumor 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.

Toxicity data in young rats were not qualitatively different from those observed in adult rats. However, young rats are more sensitive. Clear clinical signs of CNS hyperactivity and bruxism and growth changes (transient suppression of weight gain) were observed at therapeutic doses. Effects on the estrous cycle were observed at doses 5 times the therapeutic exposure in humans. A decrease in acoustic response was observed in young rats after 1-2 weeks of exposure to twice the human therapeutic dose. This effect was no longer observed nine weeks after exposure.

## **6. PHARMACEUTICAL DATA**

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

Lactose DCL 15, Croscarmellose sodium (Ac-di-sol), Purified talc, Magnesium stearate.

### **6.2. Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

24 months.

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

Store in a dry place at a temperature not exceeding 30° C.

Keep out of the reach of children.

### **6.5 Type and content of the container**

A pack of RENERVE-P 150 contains 30 capsules (3 aluminum blisters of 10 capsules).

## **7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Strides Pharma Science Limited, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore-560076. Inde

Tel: 91-80-66580600: Fax: 91-80-66580606: [www.strides.com](http://www.strides.com)

## **8. TEXT UPDATED ON**

11 July 2022

## **GENERAL CONDITIONS FOR PRESCRIPTION AND SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

List I.

# **RESUME DES CARACTERISTIQUES PRODUIT**

## **RENERVE-P 150**

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Renerve-P 150, gélule de gélatine dure.

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque gélule de gélatine dure contient :

- Prégabaline BP : 150 mg
- Mécobalamine JP : 1500 µg.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélules de gélatine dure.

La capsule de gélatine dure de couleur noire/rouge de taille '0' contient une poudre de couleur rose pâle.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Il est indiqué pour le traitement de -

- La douleur neuropathique associée à la neuropathie diabétique périphérique (NDP)
- Névralgie postzostérienne (NPZ)
- Traitement d'appoint des crises d'épilepsie focales chez les patients
- âgés de 4 ans et plus
- Fibromyalgie
- Douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière

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

Dose: 1 gélule par jour.

##### **Insuffisance rénale**

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par excrétion rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine, par conséquent, il faut adapter la réduction de la dose chez les patients présentant une fonction rénale compromise en fonction de la clairance de la créatinine (CLcr). Renerve P 150 n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est < 60 (mL/min).

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique

### Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de Renerve P 150 chez les enfants âgés de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été établies. Renerve P 150 n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans.

### Patients âgés

Les patients âgés peuvent nécessiter une réduction de la dose de prégabaline en raison d'une diminution de la fonction rénale. Renerve P 150 n'est pas recommandé si la clairance de la créatinine est < 60 (mL/min).

### Mode d'administration

Renerve-P 150 peut être pris avec ou sans nourriture.

Renerve-P 150 est destiné à un usage oral uniquement.

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

La prégabaline est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la prégabaline ou à l'un de ses composants.

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

#### **Prégabaline**

##### **Patients diabétiques**

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

##### **Réactions d'hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'œdème de Quincke, ont été signalées dans le cadre de l'expérience post-commercialisation. Il faut cesser immédiatement l'administration de la prégabaline si des symptômes d'œdème de Quincke, tels qu'un gonflement du visage, du péri-buccin ou des voies respiratoires supérieures, se manifestent.

##### **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 fréquence des blessures accidentelles (chutes) dans la population âgée. Des cas de perte de conscience, de confusion et de déficience mentale ont également été signalés après

la commercialisation. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de faire preuve de 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 que de patients traités par le placebo ont signalé une vision trouble qui s'est résorbée dans la majorité des cas avec la poursuite du traitement.

Dans les études cliniques où des tests ophtalmologiques ont été effectués, l'incidence de réduction de l'acuité visuelle et de modifications du champ visuel était plus élevée chez les patients traités par la prégabaline que chez les patients traités par le placebo. L'incidence des modifications fundoscopiques était plus importante chez les patients traités par placebo.

Dans le cadre de 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 du traitement par 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 du traitement par la prégabaline a montré une réversibilité de cet effet indésirable.

### **Retrait des médicaments antiépileptiques concomitants**

Il n'existe pas de données suffisantes pour le retrait des médicaments antiépileptiques concomitants, une fois le contrôle des crises par la prégabaline en situation d'addition atteint, afin d'atteindre une monothérapie par la prégabaline.

### **Symptômes de sevrage**

Après l'arrêt du traitement à court et à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été mentionnés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleur, convulsion, hyperhidrose et vertiges.

Le patient doit en être informé au début du traitement.

Des convulsions, y compris des états épileptiques et des convulsions de type « grand mal » (crises tonico-cloniques), peuvent survenir pendant l'utilisation de la prégabaline ou peu de temps après l'arrêt du traitement.

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.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

Des rapports de post-commercialisation ont fait état d'une insuffisance cardiaque congestive chez certains patients recevant de la prégabaline. Ces réactions sont surtout observées chez des patients âgés souffrant de troubles cardiovasculaires pendant un traitement par la prégabaline pour une indication neuropathique.

La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. L'arrêt du traitement par la prégabaline peut résoudre la réaction.

### **Traitement de la douleur neuropathique centrale due 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 réactions indésirables en général, des réactions indésirables du système nerveux central et surtout de la somnolence a augmenté. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple des agents anti-spastiques) nécessaires pour cette affection. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription de la prégabaline dans cette affection.

### **Mécobalamine**

L'utilisation de la mécobalamine dans les états de carence ou pour traiter toute condition médicale nécessite une surveillance médicale.

La dose typique des compléments alimentaires utilisés par les femmes enceintes et les mères allaitantes est de 12 microgrammes par jour.

Les femmes enceintes et les mères qui allaitent ne doivent utiliser des doses plus élevées que si elles sont recommandées par leur médecin.

L'administration de doses supérieures à 10 microgrammes par jour peut produire une réponse hématologique chez les personnes souffrant d'anémie secondaire à une carence en folates.

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

### **Prégabaline**

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

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

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études in vivo entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population

ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

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

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

### **Médicaments affectant le système nerveux central**

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam.

Des notifications d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportées après commercialisation chez des patients sous prégabaline et opioïdes et/ou autres médicaments déprimeurs du système nerveux central (SNC). L'effet de la prégabaline semble s'additionner à celui de l'oxycodone sur l'altération de la fonction cognitive et motrice globale.

### **Interactions et sujet âgé**

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

### **Mécobalamine**

Non renseigné.

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

### **Prégabaline**

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

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

#### **Grossesse**

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il a été démontré que la prégabaline traversait le placenta chez le rat (voir rubrique 5.2). La prégabaline pourrait traverser le placenta humain.

#### **Malformations congénitales majeures**

Les données d'une étude observationnelle réalisée dans les pays nordiques portant sur plus de 2 700 grossesses exposées à la prégabaline au cours du premier trimestre ont révélé une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures (MCM) dans la population pédiatrique (vivante ou mort-née) exposée à la prégabaline par rapport à la population non exposée (5,9 % contre 4,1 %). Le risque de MCM dans la population pédiatrique exposée à la prégabaline au cours du premier trimestre était légèrement plus élevé que dans la population non exposée (rapport de prévalence ajusté et intervalle de confiance à 95 % : 1,14 [0,96–1,35]), et que dans 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 les malformations spécifiques ont révélé des risques plus élevés pour les malformations du système nerveux, de l'œil, du visage (fentes orofaciales), les malformations urinaires et les malformations génitales, mais les effectifs étaient faibles et les estimations imprécises.

RENERVE-P 150 ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse à moins d'une nécessité absolue (si les bénéfices pour la mère l'emportent clairement sur les risques potentiels pour le fœtus).

### **Allaitement**

La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu.

La décision soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec la prégabaline doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### **Fertilité**

Aucune donnée clinique n'est disponible concernant les effets de la prégabaline sur la fertilité chez la femme. Lors d'un essai clinique évaluant l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, les sujets hommes sains ont été exposés à une dose de 600 mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.

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

### **Mécobalamine**

Non renseigné.

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

### **Prégabaline**

La prégabaline peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

La prégabaline peut provoquer des vertiges et une somnolence et peut donc influencer l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines.

Il est conseillé aux patients de ne pas conduire, d'utiliser des machines complexes ou de s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que l'on sache si ce médicament affecte leur capacité à effectuer ces activités.

### **Mécobalamine**

Sans objet.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Prégabaline**

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12 % pour les patients recevant la prégabaline et de 5 % pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par la prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence.

Le tableau 2 ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient (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).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Les effets indésirables cités peuvent aussi 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 touchant le SNC et de la somnolence en particulier, a été accrue (voir rubrique 4.4).

Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique.

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

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
<b>Infections et infestations</b>	
Fréquent	Nasopharyngite
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	Neutropénie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	<i>Hypersensibilité</i>
Rare	<i>Œdème de Quincke, réaction allergique</i>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	Augmentation de l'appétit
Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie
<b>Affections psychiatriques</b>	
Fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido
Peu fréquent	Hallucinations, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, <i>agressivité</i> , humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
Rare	Désinhibition
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Etourdissements, somnolence, céphalées

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, hypoesthésie, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie
Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, <i>perte de connaissance</i> , hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, <i>altération de la fonction mentale</i> , trouble du langage, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, <i>malaise</i>
Rare	<i>Convulsions</i> , parosmie, hypokinésie, dysgraphie, syndrome parkinsonien
<b>Affections oculaires</b>	
Fréquent	Vision trouble, diplopie
Peu fréquent	Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, photopsie, sécheresse oculaire, larmolement, irritation des yeux
Rare	<i>Perte de la vue, kératite</i> , oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
<b>Affections cardiaques</b>	
Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bradycardie sinusale, <i>insuffisance cardiaque congestive</i>
Rare	<i>Allongement de l'intervalle QT</i> , tachycardie sinusale, arythmie sinusale
<b>Affections vasculaires</b>	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale
Rare	<i>Œdème pulmonaire</i> , sensation de constriction du pharynx
Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Fréquent	Vomissements, <i>nausées</i> , constipation, <i>diarrhée</i> , flatulences, distension abdominale, bouche sèche
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, <i>gonflement de la langue</i> , dysphagie
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques*
Rare	Ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, <i>prurit</i>
Rare	<i>Syndrome de Stevens-Johnson</i> , sueurs froides, <i>nécrolyse épidermique toxique</i>
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
Peu fréquent	Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire
Rare	Rhabdomyolyse
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, <i>rétention urinaire</i>
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
Fréquent	Troubles de l'érection
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée, douleur mammaire
Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, <i>gynécomastie</i>
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue
Peu fréquent	Œdème généralisé, <i>œdème de la face</i> , oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie
<b>Investigations</b>	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatinémie, diminution de la kaliémie, perte de poids
Rare	Diminution de la numération des globules blancs

\*augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Après interruption d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose, et étourdissements, suggérant une dépendance physique. Le patient doit en être informé en début de traitement. Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

### **Population pédiatrique**

Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans cinq études pédiatriques chez des patients présentant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire (étude d'efficacité et de sécurité d'emploi pendant 12 semaines chez des patients âgés de 4 à 16 ans, n= 295 ; étude d'efficacité et de sécurité d'emploi pendant 14 jours chez des patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, n = 175 ; étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; et deux études de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54 et n= 431 ) était similaire à celui observé dans les études menées chez les patients adultes épileptiques.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude de 12 semaines avec le traitement par prégabaline ont été : somnolence, fièvre, infection des voies aériennes supérieures, augmentation de l'appétit, prise de poids et nasopharyngite.

Les événements indésirables le plus fréquemment observés au cours de l'étude de 14 jours avec le traitement par prégabaline ont été : somnolence, infection des voies aériennes supérieures et fièvre (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. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

#### **4.9. Surdosage**

##### **Prégabaline**

Dans le cadre de l'expérience post-commercialisation, les effets indésirables les plus fréquemment observés lors de la prise de prégabaline en surdosage comprenaient la somnolence, l'état confusionnel, l'agitation et l'agitation.

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

Le traitement du surdosage de prégabaline doit comprendre des mesures de soutien générales et peut inclure l'hémodialyse si nécessaire.

##### **Mécobalamine**

Inconnu.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

L'association de la prégabaline et de la mécobalamine se lie à la sous-unité  $\alpha 2\delta$  (alpha2delta) du canal calcique voltage-dépendant dans le système nerveux central. Elle contribue à diminuer la libération de neurotransmetteurs, notamment le glutamate, la norépinéphrine, la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine. Cependant, contrairement aux composés anxiolytiques (par exemple, les benzodiazépines) qui exercent leurs effets thérapeutiques en se liant aux récepteurs du GABA et des benzodiazépines, elle ne se lie pas directement à ces récepteurs, n'augmente pas les courants GABA et n'affecte pas le métabolisme du GABA.

La demi-vie de la prégabaline est de 6,3 heures.

##### **Mécanisme d'action**

L'association de la prégabaline et de la méthylcobalamine permet non seulement de diminuer la libération des neurotransmetteurs, mais aussi de contribuer à la régénération de la gaine de myéline.

La prégabaline a également une activité analgésique qui réduit la douleur associée à la neuropathie. Ainsi, l'association de la prégabaline et de la mécobalamine est utile pour arrêter la progression de la neuropathie diabétique et pour soulager la douleur associée à la neuropathie.

La mécobalamine est un cofacteur de la méthionine synthase, une enzyme qui transfère les groupes méthyles à l'homocystéine pour régénérer la méthionine. Un taux élevé d'homocystéine est un facteur de risque de maladie coronarienne. La méthionine peut être transformée en S- adénylméthionine (SAM) qui intervient dans diverses réactions de méthylation dans l'organisme, dont l'une consiste à atténuer la dépression.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Prégabaline**

Les caractéristiques pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de la prégabaline sont similaires chez les volontaires sains, chez les patients épileptiques recevant des médicaments antiépileptiques ainsi que chez les patients souffrant de douleurs chroniques.

#### **Absorption**

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant  $\geq 90\%$  et est indépendante de la dose.

Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la  $C_{max}$  d'environ 25-30 % et un retard du  $T_{max}$  d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

#### **Distribution**

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

#### **Biotransformation**

La prégabaline est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radio-marquée, environ 98 % de la radioactivité retrouvés dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme 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, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été mise en évidence.

#### **Élimination**

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

L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

#### **Linéarité/non-linéarité**

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

### **Sexe**

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

### **Insuffisance rénale**

La clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabaline est éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Etant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

### **Insuffisance hépatique**

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

### **Population pédiatrique**

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

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

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

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

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

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

### **Sujets âgés**

La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

## **Mères allaitantes**

La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. A l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson *via* le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 ou 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

## **Mécobalamine**

La mécobalamine est la forme neurologiquement active de la vitamine B12 et se présente sous la forme d'une vitamine hydrosoluble dans l'organisme. Elle est un cofacteur de l'enzyme méthionine synthase, qui a pour fonction de transférer les groupes méthyles pour la régénération de la méthionine à partir de l'homocystéine. Dans l'anémie, elle augmente la production d'érythrocytes en favorisant la synthèse des acides nucléiques dans la moelle osseuse et en favorisant la maturation et la division des érythrocytes.

**Absorption** : Concentrations plasmatiques maximales après 3 heures (oral) ; 0,9 heure (IM) ; 3 minutes (IV).

**Excrétion** : Par l'urine.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

### **Prégabaline**

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

La prégabaline ne s'est pas révélée tératogène chez la souris, le rat et le lapin. Une toxicité fœtale chez le rat et le lapin est uniquement apparue lors d'expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme. Dans les études de toxicité pré- et postnatales, la prégabaline a induit une toxicité de la descendance chez le rat lors d'expositions  $> 2$  fois la dose maximale recommandée chez l'homme.

Les effets indésirables observés sur la fertilité chez les rats mâles et femelles n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques. Les effets indésirables observés sur l'appareil reproducteur mâle et sur les spermatozoïdes ont été réversibles et n'ont été observés qu'à des doses nettement supérieures aux doses thérapeutiques ou étaient associés à un processus dégénératif spontané de l'organe reproducteur mâle chez le rat. Ces effets sont donc considérés comme ayant peu ou pas de pertinence clinique.

La prégabaline n'est pas génotoxique comme le montrent les résultats d'une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris.

Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour.

Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

Chez le rat jeune, les données de toxicité n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte. Les rats jeunes sont cependant plus sensibles. Aux doses thérapeutiques, des signes cliniques évidents d'hyperactivité du SNC et de bruxisme ainsi que des modifications de la croissance (suppression transitoire de la prise de poids) ont été observés. Des effets sur le cycle œstral ont été observés à des doses correspondant à 5 fois l'exposition thérapeutique chez l'homme. Une diminution de la réponse acoustique a été observée chez les rats jeunes 1 à 2 semaines après exposition à des doses 2 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. Neuf semaines après exposition, cet effet n'était plus observé.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Lactose DCL 15, Croscarmellose sodique (Ac-di-sol), Talc purifié, Stéarate de magnésium.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

24 mois.

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

Conserver à l'abri de l'humidité, à une température ne dépassant pas 30° C.

Tenir hors de portée des enfants.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Une boîte de RENERVE-P 150 contient 30 gélules (3 blisters alu de 10 gélules).

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

Strides Pharma Science Limited, Bilekahalli, Bannerghatta Road, Bangalore-560076. India

Tel : 91-80-66580600 : Fax : 91-80-66580606 : [www.strides.com](http://www.strides.com)

## **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

11 juil. 22

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.