

Résumé des Caractéristiques du Produit

1. Dénomination du médicament

PREGABEX75(Prégabaline Gélules 75 mg)

2. Composition qualitative et quantitative

Chaque gélule de gélatine dure contient :

Prégabaline BP 75mg

Excipients qs

Couleur : Couleur approuvée utilisée dans les enveloppes des gélules

3. Formulaire pharmaceutique Forme

posologique orale solide (capsules de gélatine dure)

4. Détails cliniques

4.1 Indications thérapeutiques

Douleur neuropathique

Ce produit est indiqué pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Épilepsie

Ce produit est indiqué en traitement d'appoint chez l'adulte présentant des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble anxieux généralisé

Ce produit est indiqué pour 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 anxieux généralisé

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 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 (CLcr), comme indiqué dans le tableau 1 déterminé à l'aide de la formule suivante :

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Chez 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 administré immédiatement après chaque traitement d'hémodialyse de 4 heures (voir Tableau 1).

Tableau 1. Ajustement de la dose de prégabaline en fonction de la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CLcr) (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	Dose unique+

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 (voir rubrique 5.2).

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

Ce produit peut être pris avec ou sans nourriture. Il 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 signalés après 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.

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 par placebo, qui ont disparu dans la majorité des cas avec la poursuite de l'administration. 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).

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.

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 chez certains patients. Les événements suivants ont été mentionnés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleurs, convulsions, hyperhidrose et vertiges, évocateurs d'une dépendance physique. Le patient doit en être informé au début du traitement

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 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.

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 aux médicaments concomitants (par exemple, les 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 à

risque accru de subir 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 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 et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru pour la prégabaline.

Par conséquent, les patients doivent être surveillés afin de détecter tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. 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.

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

Des cas de mésusage, d'abus et de dépendance ont été rapportés. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie et le patient doit être surveillé pour détecter tout symptôme de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline (développement d'une tolérance, augmentation de la dose, comportement de recherche de drogue ont été rapportés).

Encéphalopathie

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

4.5

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction 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 retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites), n'inhibe pas le métabolisme du médicament in vitro et n'est pas lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il produise ou soit 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 éthinyloestradiol

La co-administration de prégabaline avec les contraceptifs oraux noréthistérone et/ou éthinyloestradiol 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 déprimeurs 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 chez les hommes et les femmes

Le risque potentiel pour l'homme étant inconnu, une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Risque lié à l'épilepsie et aux médicaments antiépileptiques en général

Le risque de malformations congénitales est multiplié par 2 à 3 chez les descendants de mères traitées par un médicament antiépileptique. Les plus fréquemment signalés sont les fentes labiales, les malformations cardiovasculaires et les anomalies du tube neural. La polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie, il est donc important que la monothérapie soit pratiquée dans la mesure du possible. Un avis spécialisé doit être donné aux femmes susceptibles de devenir enceintes ou en âge de procréer et la nécessité d'un traitement antiépileptique doit être réévaluée lorsqu'une femme envisage une grossesse. Aucune interruption brutale du traitement antiépileptique ne doit être entreprise car cela peut entraîner des crises épileptiques, ce qui pourrait avoir des conséquences graves pour la mère et l'enfant.

Risque lié à la prégabaline

Il existe une quantité limitée de données sur l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte. Une étude de cohorte basée sur la population de 2 712 grossesses exposées à la prégabaline indique un risque légèrement accru de malformations congénitales majeures associées à l'utilisation de la prégabaline pendant la grossesse. Cependant, cette étude était sujette à certaines limites et des données supplémentaires sont nécessaires pour parvenir à une conclusion définitive.

Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

Prégabaline MSN ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire et 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**

Les gélules de Prégabaline MSN peuvent avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Ils peuvent provoquer des étourdissements et de la somnolence et peuvent 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 8900 patients exposés à la prégabaline, dont plus de 5600 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 ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$); très rare ($< 1/10000$), 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
Infections et infestations	
Commun	Rhinopharyngite
Troubles du système sanguin et lymphatique	
Rare	Neutropénie
Troubles du système immunitaire	
Rare	Hypersensibilité
Rare	Angioœdème, réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Commun	L'appétit a augmenté
Rare	Anorexie, hypoglycémie
Troubles psychiatriques	
Commun	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido
Rare	Hallucination, crise de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, humeur élevée, agressivité, sautes d'humeur, dépersonnalisation, difficulté à trouver ses mots, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
Rare	Désinhibition
Troubles du système nerveux	
très commun	Vertiges, somnolence, maux de tête
Commun	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésie,

	hypoesthésie, sédation, trouble de l'équilibre, léthargie
Rare	Syncope, stupeur, myoclonie, perte de connaissance, hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, étourdissement postural, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, déficience mentale, trouble de la parole, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, malaise
Rare	Convulsions, parosmie, hypokinésie, dysgraphie, parkinsonisme
Troubles oculaires	
Commun	Vision floue, diplopie
Rare	Perte de vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, défaut du champ visuel, acuité visuelle réduite, douleur oculaire, asthénopie, photopsie, sécheresse oculaire, augmentation du larmoiement, irritation oculaire
Rare	Perte de vision, kératite, oscillopsie, altération de la perception visuelle de la profondeur, mydriase, strabisme, luminosité visuelle
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	
Commun	vertige
Rare	Hyperacousie
Troubles cardiaques	
Rare	Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire premier degré, bradycardie sinusale, insuffisance cardiaque congestive
Rare	Allongement de l'intervalle QT, tachycardie sinusale, arythmie sinusale
Affections vasculaires	
Rare	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, froideur périphérique
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Rare	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale
Rare	Œdème pulmonaire, oppression de la gorge
Pas connu	Dépression respiratoire
Problèmes gastro-intestinaux	
Commun	Vomissements, nausées, constipation, diarrhée, flatulences, distension abdominale, bouche sèche
Rare	Reflux gastro-oesophagien, hypersécrétion salivaire,

	hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, gonflement de la langue, dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Rare	Enzymes hépatiques élevées*
Rare	Jaunisse
Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Rare	Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, prurit
Rare	Syndrome de Stevens Johnson, sueurs froides
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	
Commun	Crampes musculaires, arthralgies, dorsalgies, douleurs dans les membres, spasmes cervicaux
Rare	Gonflement des articulations, myalgie, contractions musculaires, douleurs au cou, raideur musculaire
Rare	Rhabdomyolyse
Troubles rénaux et urinaires	
Rare	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	
Commun	Dysérection
Rare	Dysfonction sexuelle, éjaculation retardée, dysménorrhée, douleur mammaire
Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Commun	Œdème périphérique, œdème, démarche anormale, chute, sensation d'ébriété, sensation anormale, fatigue
Rare	Œdème généralisé, œdème du visage, oppression thoracique, douleur, pyrexie, soif, frissons, asthénie
Enquêtes	
Commun	Poids augmenté
Rare	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la créatinine sanguine,

	diminution du potassium, 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 chez certains patients. Les réactions suivantes ont été mentionnées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleur, hyperhidrose et vertiges, évocateurs d'une dépendance physique. 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.

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 rapportés.

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. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe 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 $\alpha 2-\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants du système nerveux central.

Efficacité et sécurité cliniques

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 qui ont 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 % de la douleur score.

Épilepsie

Traitement d'appoint

La prégabaline a été étudiée dans 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines avec une posologie BID ou 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 visite finale 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 à raison de 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 un dosage BID. La prégabaline n'a pas atteint la non-infériorité par rapport à la lamotrigine sur la base du critère d'évaluation d'absence de crises à 6 mois. La prégabaline et la lamotrigine étaient également sûres et bien tolérées.

Trouble anxieux généralisé

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 l'inclusion et le critère d'évaluation.

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 traités par 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 douleurs chroniques.

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 de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée à ≥ 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 Cmax d'environ 25 à 30 % et un retard du tmax 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, 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 l'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 %). Plusieurs

la pharmacocinétique de la dose est prévisible à partir des données sur une 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 dose chez les patients insuffisants rénaux et une supplémentation de 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 fonction hépatique altérée. 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 dans une étude de 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_{max} 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 ≥ 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 importante

covariable 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 ≥ 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 ne s'est produite 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

excédant suffisamment 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 une exposition à > 2 fois l'exposition thérapeutique humaine. Neuf semaines après l'exposition, cet effet n'était plus observable.

6. Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté

Amidon prégélatinisé

au purifiée

Amidon de maïs

alc purifié

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3 Durée de conservation

24 mois à compter de la date de fabrication.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

extérieur La feuille d'aluminium imprimée et la feuille d'aluminium ordinaire sont utilisées comme matériau d'emballage principal pour l'emballage des gélules de prégabaline 75 mg. 3 x 10 gélules sont emballées dans un blister Alu Alu dans un carton avec une notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Le produit fabriqué par :

RAVENBHEL HEALTHCARE PVT. LTD.,
16-17, EPIP, SIDCO, KARTHOLI, BARI
BRAHMANA, JAMMU-181133, J&K, INDE.

Le produit commercialisé par :

Siège social :

Ipca Laboratories Ltd.
48, Kandivli Industrial Estate, Kandivli (Ouest),
Mumbai 400 067. Inde.