

# **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. Nom du médicament**

**SCIRICA 75 MG GÉLULES**

## **2. Composition qualitative et quantitative**

**SCIRICA 75 MG GÉLULES**

Chaque gélule contient :

Prégabaline .....75mg

## **3. Forme pharmaceutique**

Capsule de gélatine dure

## **4. Données cliniques**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### *Douleur neuropathique*

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

#### *Épilepsie*

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

#### *Trouble d'anxiété généralisée*

SCIRICA 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*

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*

par la prégabaline peut être démarré avec une dose de 150 mg par jour administrée en deux ou trois doses fractionnées. En fonction de la réponse individuelle du patient et de sa tolérance, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après une semaine supplémentaire.

#### *Trouble d'anxiété généralisée*

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

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*

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

### Insuffisance rénale

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

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

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

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

| Clairance de la créatinine (CL <sub>Cr</sub> ) (ml/min) | la dose 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 <sup>+</sup> |

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

<sup>+</sup> La dose supplémentaire est une dose supplémentaire unique

### Patients atteints d'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 SCIRICA 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.

### Population âgée (plus de 65 ans)

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

### Mode d'administration

SCIRICA peut être pris avec ou sans nourriture.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

SCIRICA 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*

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 déficience mentale*

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 évoqués : 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.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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**

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.

### **comportements suicidaires**

des comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d' études randomisées contrôlées par placebo portant sur des médicaments antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires . Le mécanisme de ce risque n'est pas connu 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).

### **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.

### **Intolérance au lactose**

SCIRICA contient du lactose monohydraté. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

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

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

### **Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinyl œstradiol**

Co-administration de prégabaline avec les contraceptifs oraux noréthistérone et/ou éthinyl l'œstradiol 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 des essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline co-administrées avec de l'oxycodone, du lorazépam ou de l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la respiration. Dans l'expérience post-commercialisation, des cas d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportés chez des patients prenant de la prégabaline et 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**

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**

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel pour l'homme est inconnu.

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

### **Allaitement maternel**

La prégabaline est excrétée dans le lait maternel (voir rubrique 5.2). L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés/nourrissons n'est pas connu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter 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 néfastes sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets indésirables sur la reproduction.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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**

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

### **4.8 Effets indésirables**

Le programme clinique de prégabaline a impliqué plus de 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 ( $\geq 1/1\ 000$  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 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 commercialisation sont incluses en italique dans la liste ci-dessous.

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

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

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rare                                                       | Anorexie, hypoglycémie                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Troubles psychiatriques</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Commun                                                     | Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido                                                                                                                                                                                                               |
| Rare                                                       | Hallucination, attaque de panique, agitation, agitation, dépression, humeur dépressive, humeur élevée, <i>agressivité</i> , sautes d'humeur, dépersonnalisation, difficulté à trouver ses mots, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie                                              |
| Rare                                                       | Désinhibition                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Troubles du système nerveux</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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, <i>perte de conscience</i> , hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges posturaux, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, <i>déficience mentale</i> , trouble de la parole, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, <i>malaise</i> |
| Rare                                                       | <i>Convulsions</i> , parosmie, hypokinésie, dysgraphie                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Troubles oculaires</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 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                                                       | <i>Perte de vision</i> , <i>kératite</i> , oscillopsie, altération de la perception visuelle de la profondeur, mydriase, strabisme, luminosité visuelle                                                                                                                                                     |
| <b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Commun                                                     | vertige                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Rare                                                       | Hyperacousie                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Troubles cardiaques</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rare                                                       | Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire 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>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rare                                                       | Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, froideur périphérique                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rare                                                       | Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement, sécheresse nasale                                                                                                                                                                                                                         |
| Rare                                                       | <i>Cedème pulmonaire</i> , serrement de gorge,                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Problèmes gastro-intestinaux</b>                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Commun                                                     | Vomissements, <i>nausées</i> , constipation, <i>diarrhée</i> , flatulences, distension abdominale, bouche sèche                                                                                                                                                                                             |

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rare                                                           | Reflux gastro-oesophagien , hypersécrétion salivaire, hypoesthésie orale                                                                                                                                                                                                                   |
| Rare                                                           | Ascite, pancréatite, <i>gonflement de la langue</i> , dysphagie                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rare                                                           | Eruption papuleuse , urticaire , hyperhidrose, <i>prurit</i>                                                                                                                                                                                                                               |
| Rare                                                           | <i>Syndrome de Stevens Johnson</i> , sueurs froides                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>   |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 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                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Troubles rénaux et urinaires</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Rare                                                           | Incontinence urinaire, dysurie                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rare                                                           | Insuffisance rénale, oligurie, <i>rétention urinaire</i>                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</b>        |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Commun                                                         | Dysérection                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Rare                                                           | Dysfonction sexuelle, éjaculation retardée, dysménorrhée , douleur mammaire                                                                                                                                                                                                                |
| Rare                                                           | Aménorrhée , écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, <i>gynécomastie</i>                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Commun                                                         | Œdème périphérique, œdème , démarche anormale, chute, sensation d'ivresse, sensation anormale, fatigue                                                                                                                                                                                     |
| Rare                                                           | Généralisé œdème , <i>œdème du visage</i> , oppression thoracique, douleur, pyrexie, soif, frissons, asthénie                                                                                                                                                                              |
| <b>Enquêtes</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Commun                                                         | Poids augmenté                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Rare                                                           | de la créatine phosphokinase sanguine , augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie, diminution du nombre de plaquettes, augmentation de la créatinine sanguine, diminution du potassium sanguin, perte de poids |
| Rare                                                           | Le nombre de globules blancs a diminué                                                                                                                                                                                                                                                     |

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 évoquées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée , syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs , 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 deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de sécurité en ouvert sur 1 an, n =



## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

54) était similaire à celui observé dans les études chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 5.1 et 5.2).  
.

### **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.

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  $\alpha_2\text{-}\delta$ ) 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 prégabaline et 18% des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de répondeurs étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.

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

##### *Épilepsie*

#### Traitement d'appoint

La prégabaline a été étudiée dans 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

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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 ( $n = 65$ ) étaient similaires à ceux observés chez les adultes. Les résultats d'une étude de sécurité en ouvert d'un an chez 54 patients pédiatriques âgés de 3 mois à 16 ans atteints d'épilepsie indiquent que les événements indésirables de pyrexie et d'infections des voies respiratoires supérieures ont été observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

**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 de l'absence de crises à 6 mois. La prégabaline et la lamotrigine étaient également sûres et bien tolérées.

### **Trouble d'anxiété généralisée**

La prégabaline a été étudiée dans 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, une étude chez les personnes âgées d'une durée de 8 semaines et une étude de prévention des rechutes à long terme avec une phase de prévention des rechutes en double aveugle d'une durée de 6 mois. Le soulagement des symptômes du TAG, tel que reflété par l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAM-A), a été observé à la semaine 1.

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

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

de la prégabaline est similaire chez les volontaires sains, les patients épileptiques recevant des antiépileptiques et les patients souffrant de douleur chronique.

### **Absorption**

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les concentrations plasmatiques maximales se produisant dans l'heure qui suit l'administration d'une dose unique et de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée à  $\geq 90$  % et est indépendante de la dose. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint en 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline est diminué lorsqu'il est administré avec de la nourriture, ce qui entraîne une diminution de la  $C_{\max}$  d'environ 25 à 30 % et un retard du  $t_{\max}$  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

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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 une dose de radiomarqué prégabaline, environ 98 % de la radioactivité récupérée dans les urines était de la prégabaline inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, il n'y avait aucune indication de racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en l'énantiomère R.

### **Élimination**

La prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale sous forme inchangée.

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**

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

### **Genre**

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

### **Insuffisance rénale**

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**

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

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

Prégabaline Les paramètres C<sub>max</sub> et AUC 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.

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

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

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).

### **Personnes âgées (plus de 65 ans)**

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

La prégabaline n'était pas tératogène chez la souris, le rat ou le lapin. La toxicité fœtale chez les rats et les lapins 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 suffisamment supérieures à l'exposition thérapeutique ou étaient associés à des processus dégénératifs spontanés dans les organes reproducteurs mâles chez le rat. Par conséquent, les effets ont été considérés comme peu ou pas pertinents sur le plan clinique.

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

Des études de cancérogénicité de deux ans avec la prégabaline ont été menées chez des rats et des souris. Aucune tumeur n'a été observée chez les rats à des expositions jusqu'à 24 fois l'exposition humaine moyenne à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune incidence accrue de tumeurs n'a été constatée à des expositions similaires à l'exposition humaine moyenne, mais une incidence accrue d'hémangiosarcome a

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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 séché par pulvérisation, amidon de maïs, poudre de talc, coque EGC

#### **6.2 Incompatibilités**

N'est pas applicable.

#### **6.3 Durée de conservation**

3 années

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

Conserver en dessous de 30°C.

Protéger du soleil et de l'humidité

Tenir hors de portée des enfants.

**À vendre uniquement sur ordonnance d'un médecin agréé.**

#### **6.5 Nature et contenu du récipient**

Blister Alu / Alu

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

Pas d'exigences particulières.

### **7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché**

Scilife Pharma (Privée) Limitée

### **8 Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché**

SCIRICA 75 MG CAPSULE - Cour. N° : 082186

### **9 Date de la première autorisation**

31/10/2017