RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EDGAR 75mg, Gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prégabaline……75 mg

Excipient(s) à effet notoire : Chaque gélule contient également 15.80 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques :

EDGAR est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.

Épilepsie :

EDGAR est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble anxieux généralisé :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou trois prises.

Douleurs neuropathiques :

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

Épilepsie :

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

Trouble anxieux généralisé :

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement.

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après une semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline :

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par la prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'une semaine quelle que soit l'indication (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Effets indésirables).

Populations spécifiques :

Utilisation chez les insuffisants rénaux :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (cf Pharmacocinétique), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (Clcr), comme indiqué dans le tableau 1, calculée selon la formule suivante :

Clcr (ml/min) = [(1,23 × [140 - âge] × poids)] / [(créatinine sérique)](x 0,85 pour les femmes).

Avec l'âge en années, le poids en kg et la créatinine sérique en µmol/l.

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (cf tableau 1).

Tableau 1 : adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

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

TID = trois doses séparées.

BID = deux doses séparées.

* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise.

** La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (cf Pharmacocinétique).

Population pédiatrique :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'EDGAR chez l'enfant de moins de 12 ans et chez l'adolescent (12-17 ans) n'ont pas été démontrées. Aucune donnée n'est disponible.

Utilisation chez le sujet âgé (de plus de 65 ans) :

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir supra : Utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

EDGAR peut être pris au moment ou en dehors des repas.

EDGAR est administré uniquement par voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 aux pratiques cliniques actuelles, une adaptation du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire chez certains patients diabétiques ayant présenté une augmentation de poids sous prégabaline.

Réactions d'hypersensibilité :

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

Étourdissements, somnolence, perte de connaissance, confusion et altération de la fonction mentale :

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

Troubles de la vision :

Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Dans les études cliniques comportant des examens ophtalmologiques, l'incidence de la baisse de l'acuité visuelle et des modifications du champ visuel était supérieure chez les patients du groupe prégabaline par rapport au groupe placebo ; l'incidence des anomalies du fond d'oeil était plus élevée sous placebo (cf Pharmacodynamie).

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

Insuffisance rénale :

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

Suppression des médicaments antiépileptiques concomitants :

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

Symptômes de sevrage :

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

Les convulsions incluant les états de mal épileptiques et les états de grand mal peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, il n'y a pas de données sur l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage suivant la durée d'utilisation et la dose de prégabaline.

Insuffisance cardiaque congestive :

Des notifications d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportées après commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline. Ces effets sont observés essentiellement pendant le traitement par la prégabaline pour une indication de douleurs neuropathiques chez les patients âgés dont la fonction cardiovasculaire est altérée. La prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Cet effet indésirable peut disparaître à l'arrêt de la prégabaline.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le système nerveux central et la somnolence en particulier, ont été accrues. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple les antispastiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

Idées et comportements suicidaires :

Des idées et un comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités avec des agents antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés contre placebo de médicaments antiépileptiques a également montré un risque légèrement accru 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 plus élevé pour la prégabaline.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit

être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal :

Des notifications d'effets indésirables liés à un ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur (par ex obstruction intestinale, iléus paralytique, constipation) ont été rapportées après commercialisation lorsque la prégabaline était administrée en association avec des médicaments pouvant entraîner une constipation tels que les analgésiques opioïdes. Lorsque la prégabaline est utilisée en association à des opioïdes, des mesures de prévention de la constipation doivent être envisagées (en particulier chez les femmes et les personnes âgées).

Abus médicamenteux :

Des cas d'abus médicamenteux ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes d'abus de prégabaline doivent être surveillés chez ces patients.

Encéphalopathie :

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

Intolérance au lactose :

EDGAR contient du lactose monohydraté : ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des maladies héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp, ou de malabsorption du glucose-galactose.

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

Interactions médicamenteuses :

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

Études in vivo et analyse pharmacocinétique de population :

Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études in vivo entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques,

l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylestradiol :

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

Éthanol, lorazépam, oxycodone :

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

Interactions et sujet âgé :

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer, contraception chez les hommes et les femmes :

Le risque encouru chez l'homme étant inconnu, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Grossesse :

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de la prégabaline chez la femme enceinte.

Des études effectuées chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (cf Sécurité préclinique). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement :

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

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

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

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

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

EDGAR peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. EDGAR peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Il est donc conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ni d'entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses, avant d'avoir évalué l'impact éventuel de ce médicament sur leur capacité à effectuer ces activités.

4.8. Effets indésirables

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, les interruptions de traitement liées aux effets indésirables ont été de 12 % pour les patients recevant la prégabaline et de 5 % pour ceux recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'arrêt du traitement par prégabaline ont été les étourdissements et la somnolence.
Le tableau ci-dessous énumère, par type et par fréquence, tous les effets indésirables survenus à une incidence supérieure à celle du placebo et chez plus d'un patient : très fréquent (>= 1/10), fréquent (>= 1/100 à < 1/10), peu fréquent (>= 1/1000 à < 1/100), rare (>= 1/10 000 à < 1/1000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrues (cf Mises en garde et Précautions d'emploi).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous avec une fréquence indéterminée.

Classe de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Infections et infestations :	
- Peu fréquent	Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
- Rare	Neutropénie
Affections du système immunitaire :	
- Fréquence indéterminée	Hypersensibilité, oedème de Quincke, réaction allergique
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
- Fréquent	Augmentation de l'appétit
- Peu fréquent	Anorexie, hypoglycémie
Affections psychiatriques :	
- Fréquent	Humeur euphorique, confusion, irritabilité, diminution de la libido, désorientation, insomnie
- Peu fréquent	Hallucinations, attaques de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, humeur changeante, dépersonnalisation, manque du mot, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
- Rare	Désinhibition, excitation psychique
- Fréquence indéterminée	Agression
Affections du système nerveux :	
- Très fréquent	Étourdissements, somnolence
- Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie
- Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, hyperactivité psychomotrice, agueusie, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, trouble du langage, hyporéflexie, hypoesthésie, amnésie, hyperesthésie, sensation de brûlure
- Rare	Hypokinésie, parosmie, dysgraphie
- Fréquence indéterminée	Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, céphalées, malaise
Affections oculaires :	
- Fréquent	Vision trouble, diplopie

- Peu fréquent	Troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, sécheresse oculaire, larmoiement
- Rare	Perte de la vision périphérique, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, photopsie, irritation des yeux, mydriase, strabisme, halo visuel
- Fréquence indéterminée	Perte de la vue, kératite
Affections de l'oreille et du labyrinthe :	
- Fréquent	Vertiges
- Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques :	
- Peu fréquent	Tachycardie, bloc auriculoventriculaire du premier degré
- Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
- Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT
Affections vasculaires :	
- Peu fréquent	Bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, hypotension, hypertension
- Rare	Sensation de froid aux extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
- Peu fréquent	Dyspnée, sécheresse nasale
- Rare	Épistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
- Fréquence indéterminée	OEdème pulmonaire
Affections gastro-intestinales :	
- Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
- Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-oesophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
- Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
- Fréquence indéterminée	Gonflement de la langue, diarrhée, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
- Peu fréquent	Éruption papuleuse, hyperhidrose
- Rare	Urticaire, sueurs froides
- Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson, prurit
Affections musculosquelettiques et systémiques :	

- Peu fréquent	Contractions musculaires, gonflements articulaires, crampes musculaires, myalgie, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, rigidité musculaire
- Rare	Rhabdomyolyse, spasmes cervicaux, douleurs cervicales
Affections du rein et des voies urinaires :	
- Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
- Rare	Insuffisance rénale, oligurie
- Fréquence indéterminée	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein :	
- Fréquent	Troubles de l'érection
- Peu fréquent	Retard de l'éjaculation, dysfonction sexuelle
- Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, douleur mammaire, dysménorrhée, hypertrophie mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	
- Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, oedème périphérique, oedème
- Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
- Rare	OEdème généralisé, hyperthermie
- Fréquence indéterminée	OEdème de la face
Investigations :	
- Fréquent	Prise de poids
- Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartateaminotransférase, numération des plaquettes diminuée
- Rare	Glycémie augmentée, kaliémie diminuée, numération des globules blancs diminuée, augmentation de la créatininémie, perte de poids

Après interruption d'un traitement à court ou à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les réactions suivantes ont été rapportées : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, douleurs, hyperhidrose et étourdissements. Le patient doit en être informé en début de traitement.

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, il n'y a pas de données sur l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage suivant la durée d'utilisation et la dose de prégabaline.

4.9. Surdosage

Lors de surdosages allant jusqu'à 15 g, aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté. Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée si nécessaire (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1).
Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX16).

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

Mécanisme d'action :

La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine alpha2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, déplaçant fortement la [^{3}H]-gabapentine.

Expérience clinique :

Douleurs neuropathiques :

- L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des essais sur la neuropathie diabétique, la névralgie post-zostérienne et la lésion de la moelle épinière. L'efficacité n'a pas été étudiée dans d'autres modèles de douleur neuropathique.
- La prégabaline a été étudiée au cours de 10 essais cliniques contrôlés à raison de 2 prises par jour (BID) pendant 13 semaines au maximum et de 3 prises par jour (TID) pendant 8 semaines au maximum. Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
- Dans des études cliniques allant jusqu'à 12 semaines sur les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, une diminution de la douleur a été observée dès la première semaine et s'est maintenue tout au long de la période de traitement.
- Dans les études cliniques contrôlées portant sur les douleurs neuropathiques périphériques, 35 % des patients traités par prégabaline et 18 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur. Pour les patients n'ayant pas présenté de somnolence, cette amélioration a été observée chez 33 % des patients traités par prégabaline et chez 18 % des patients sous placebo. Pour les patients ayant présenté une somnolence, les taux de réponse étaient de 48 % sous prégabaline et de 16 % sous placebo.

- Dans l'étude clinique contrôlée portant sur les douleurs neuropathiques centrales, 22 % des patients traités par la prégabaline et 7 % des patients sous placebo ont présenté une amélioration de 50 % du score de douleur.

Épilepsie :

- La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de 2 (BID) ou 3 prises par jour (TID). Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.
- Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.

Trouble anxieux généralisé :

- La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.
- Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.
- Dans les essais cliniques contrôlés (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52 % des patients traités par prégabaline et 38 % des patients recevant un placebo ont présenté une amélioration d'au moins 50 % du score total HAM-A entre le début et la fin de l'étude.

- Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement. Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'oeil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'oeil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption :

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant >= 90 % et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la Cmax d'environ 25 à 30 % et un retard du Tmax d'environ 2,5 heures.

Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Métabolisme :

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

Élimination :

La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (cf infra : Insuffisance rénale).

L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1).

Linéarité/non-linéarité :

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

Pharmacocinétique dans des populations particulières :

- Sexe : les études cliniques montrent que les concentrations plasmatiques de prégabaline ne sont pas cliniquement différentes entre les hommes et les femmes.
- Insuffisance rénale : la clairance de la prégabaline est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la prégabalineest éliminée du plasma par hémodialyse (après une hémodialyse de 4 heures, les

concentrations plasmatiques de la prégabaline sont réduites d'environ 50 %). Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1).

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

- Sujets âgés (de plus de 65 ans) : la clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1)

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydrate, amidon de maïs, talc

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

15 gélules sous plaquettes (PVC transparent/ALU)

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

Laboratoires PHILADELPHIA PHARMA

Z.I Sidi Salah Km 16 BP26 3021 Sfax-Tunisie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Médicament autorisé N° : 935 310 1

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

30/12/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

19/07/2019

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

13.CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I (Tableau A)