

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 25 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 25 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 35 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 25 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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.

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>

Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>

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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>

Investigations

Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta

chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Silice colloïdale anhydre

Eau purifiée

Encre :

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 21, 56, 84, 100 ou 112 (2 x 56) gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/001-005

EU/1/04/279/026

EU/1/04/279/036

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004

Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 50 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 50 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 70 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 50 » sur la partie inférieure. Celle-ci est également marquée d'une bande noire.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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 et/ou éthinylestradiol

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

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, trouble de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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, larmolement
Rare	Perte de la vision périphérique, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, photopsie, irritation des yeux, mydriase, strabisme, halo visuel
Fréquence indéterminée	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 21, 56, 84 ou 100 gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/006-010
EU/1/04/279/037

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 75 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 8,25 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 75 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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.

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 56, 100 ou 112 (2 x 56) gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Flacon PEHD contenant 200 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/011-013
EU/1/04/279/027
EU/1/04/279/030
EU/1/04/279/038

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 100 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 11 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 100 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] \text{ (x 0,85 pour les femmes)}$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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.

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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, larmolement
Rare	Perte de la vision périphérique, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, photopsie, irritation des yeux, mydriase, strabisme, halo visuel
Fréquence indéterminée	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 21, 84 ou 100 gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/014-016
EU/1/04/279/039

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 150 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 16,50 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 150 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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.

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>

Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>

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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>

Investigations

Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 56, 100 ou 112 (2 x 56) gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Flacon PEHD contenant 200 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/017-019
EU/1/04/279/028
EU/1/04/279/031
EU/1/04/279/040

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 200 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 22 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Orange clair, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 200 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(ml/min) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] \text{ (x 0,85 pour les femmes)}$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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 l'éthinylestradiol

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

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	, Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose- dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

Les études précliniques ont montré que la prégabaline traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a également été démontré que la prégabaline traverse le placenta

chez les rates et est présente dans le lait des rates allaitantes. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Silice colloïdale anhydre

Eau purifiée

Oxyde de fer rouge (E172)

Encre :

Gomme laque

Oxyde de fer noir (E172)

Propylène glycol

Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 21, 84 ou 100 gélules.

100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/020-022

EU/1/04/279/041

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004

Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 225 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 225 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 24,75 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche et orange clair, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 225 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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 l'éthinylestradiol

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

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/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 males ont montré des effets délétères sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (voir rubrique 5.3).

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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, larmolement
Rare	Perte de la vision périphérique, oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, photopsie, irritation des yeux, mydriase, strabisme, halo visuel
Fréquence indéterminée	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie, ,
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 56 ou 100 gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/033-035
EU/1/04/279/042

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 300 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque gélule contient également 33 mg de lactose monohydraté.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule

Blanche et orange, portant en noir les mentions « Pfizer » sur la partie supérieure et « PGN 300 » sur la partie inférieure.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en 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 1 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 1 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'1 semaine quelle que soit l'indication (voir rubriques 4.4. et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), 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 (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est administré uniquement par voie orale.

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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'œil était plus élevée sous placebo (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose- dépendantes.

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 (p. ex. 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 (p.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

Lyrica 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'interaction

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

Etudes in vivo et analyse pharmacocinétique de population

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 l'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.

Médiacaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si la prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.

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

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>

Affections gastro-intestinales

Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>

Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>

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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie,
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>

Investigations

Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, 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 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec la prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2$ - δ) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 essais cliniques contrôlés d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

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 études cliniques contrôlées (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52% des patients traités par la 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3.600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{max} d'environ 25-30% et un retard du t_{max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité chez l'animal, la prégabaline a été bien tolérée à des doses cliniquement pertinentes. Dans les études de toxicité à doses répétées chez le rat et le singe, des effets sur le SNC ont été observés, parmi lesquels une hypoactivité, une hyperactivité et une ataxie. Une incidence accrue d'atrophie rétinienne communément observée chez

les rats albinos âgés a été constatée après une exposition prolongée à la prégabaline ≥ 5 fois à l'exposition moyenne chez l'homme à la dose clinique maximale recommandée.

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gélules :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Talc

Enveloppes des gélules :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium
Silice colloïdale anhydre
Eau purifiée
Oxyde de fer rouge (E172)

Encre :

Gomme laque
Oxyde de fer noir (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde de potassium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium contenant 14, 56, 100 ou 112 (2 x 56) gélules.
100 x 1 gélule en plaquettes thermoformées en PVC/Aluminium prédécoupées pour délivrance à l'unité.
Flacon PEHD contenant 200 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières d'élimination.

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

Pfizer Limited,
Ramsgate Road,
Sandwich,
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/023-025
EU/1/04/279/029
EU/1/04/279/032
EU/1/04/279/043

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

Date de première autorisation : 06 juillet 2004
Date du dernier renouvellement : 06 juillet 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 20 mg/ml solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 20 mg de prégabaline.

Excipients :

Chaque ml contient 1,3 mg de parahydroxybenzoate de méthyle (E218), 0,163 mg de parahydroxybenzoate de propyle (E216).

Pour liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution orale

Liquide limpide incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble Anxieux Généralisé

Lyrica est indiqué dans le traitement du Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie varie de 150 à 600 mg (7,5 à 30 ml) par jour, en deux ou en trois prises.

Douleurs neuropathiques

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg (7,5 ml) 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 (15 ml) par jour après un intervalle de 3 à 7 jours, et peut si nécessaire être augmentée à la dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Épilepsie

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg (7,5 ml) par jour administrée en deux ou trois prises. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg (15 ml) par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble Anxieux Généralisé

La posologie varie de 150 à 600 mg (7,5 à 30 ml) par jour, en deux ou 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 (7,5 ml) par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg (15 ml) par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg (22,5 ml) par jour. La dose maximale de 600 mg (30 ml) par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par prégabaline

Conformément aux pratiques cliniques actuelles, si le traitement par prégabaline doit être interrompu, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale d'1 semaine indépendamment de l'indication (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Patients 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 (voir rubrique 5.2), chez les patients présentant une fonction rénale altérée, une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (CL_{cr}), comme indiqué dans le Tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$CL_{cr}(\text{ml/min}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

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 (voir Tableau 1).

Tableau 1. Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose Initiale (mg/jour)	Dose Maximale (mg/jour)	
≥ 60	150 (7,5 ml)	600 (30 ml)	BID ou TID
$\geq 30 - < 60$	75 (3,75 ml)	300 (15 ml)	BID ou TID
$\geq 15 - < 30$	25 – 50 (1,25- 2,5 ml)	150 (7,5 ml)	Une fois par jour ou BID
< 15	25 (1,25 ml)	75 (3,75 ml)	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25 (1,25 ml)	100 (5 ml)	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

Patients insuffisants hépatiques

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lyrica 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.

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 utilisation chez les insuffisants rénaux).

Mode d'administration

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

Lyrica est destiné à la voie orale uniquement

Une seringue graduée destinée à la voie orale et un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) sont fournis avec le produit. (Voir 6.6 pour des informations sur le mode d'administration).

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 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'œdème de Quincke, ont été rapportées après commercialisation. La survenue de symptômes d'œdème 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 la prégabaline a été associé à des étourdissements et à 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.

Effets sur la vision

Dans les essais cliniques contrôlés, les patients traités par de la prégabaline et ayant présenté une vision trouble représentent une proportion plus importante que celle des patients sous placebo. Ces effets sur la vision ont 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'œil était plus élevée sous placebo (voir 5.1).

Au cours de l'expérience post-commercialisation, 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 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 cet effet 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 par la prégabaline, 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, céphalées, 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, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

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 (p. ex. les antispasmodiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

Idées et comportement 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 inférieur

Des notifications d'effets indésirables liés à un ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal inférieur (p.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).

Possibilité d'abus

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.

Excipients pouvant causer des réactions allergiques

LYRICA solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

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

Etudes in vivo et analyses 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 l'éthinyl œstradiol

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

Médicaments affectant le SNC

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en 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 déprimeurs 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.

Interactions et population âgée

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 (voir 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu.

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

Allaitement

On ignore si prégabaline est éliminée dans le lait maternel ; elle est toutefois présente dans le lait chez les rates. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé lors d'un traitement par la prégabaline.

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 600mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.

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

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

Lyrica peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Lyrica 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 les 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 la 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 ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

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

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière, l'incidence des réactions indésirables en général, les réactions indésirables touchant le SNC et la somnolence en particulier, ont été accrus (voir rubrique 4.4).

Les réactions supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique 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	<i>Hypersensibilité, œdème de Quincke, réaction allergique</i>
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	Etourdissements, somnolence
Fréquent	Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, céphalée
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	<i>Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise</i>
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	<i>Perte de la vue, kératite</i>
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent	Vertiges
Peu fréquent	Hyperacousie
Affections cardiaques	
Peu fréquent	Tachycardie, Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Rare	Tachycardie sinusale, bradycardie sinusale, arythmie sinusale
Fréquence indéterminée	<i>Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT</i>
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	Epistaxis, sensation de constriction du pharynx, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement
Fréquence indéterminée	<i>Œdème pulmonaire</i>
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, bouche sèche, constipation, flatulences
Peu fréquent	Distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, dysphagie
Fréquence indéterminée	<i>Gonflement de la langue, diarrhée, nausées</i>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, hyperhidrose
Rare	Urticaire, sueurs froides
Fréquence indéterminée	<i>Syndrome de Stevens-Johnson, prurit</i>
Affections musculo-squelettiques 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	<i>Rétention urinaire</i>
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
Fréquence indéterminée	<i>Gynécomastie</i>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Troubles de la marche, sensation d'ébriété, fatigue, œdème périphérique, œdème
Peu fréquent	Chutes, oppression thoracique, asthénie, soif, douleur, sensations anormales, frissons
Rare	Œdème généralisé, hyperthermie
Fréquence indéterminée	<i>Oedème de la face</i>
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, diminution de la numération des plaquettes.
Rare	Glycémie augmentée, kaliémie diminuée, numération des globules blancs diminuée, créatininémie augmentée, perte de poids.

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

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par prégabaline, des données suggèrent que l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage peuvent être dose-dépendantes.

4.9 Surdosage

Au cours de la commercialisation, les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées en cas de surdosage avec la prégabaline ont été : somnolence, état confusionnel, agitation et nervosité.

Des cas de coma ont été rapportés dans de rares occasions.

Le traitement d'un surdosage avec prégabaline est symptomatique et une hémodialyse peut être réalisée 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, 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 $\alpha 2\text{-}\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

Efficacité et sécurité clinique

Douleurs neuropathiques

L'efficacité de la prégabaline a été démontrée dans des études 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 douleurs neuropathiques.

La prégabaline a été étudiée au cours de 10 études cliniques contrôlées 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 la 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 la 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.

Epilepsie

Traitement en association

La prégabaline a été étudiée dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées d'une durée de 12 semaines à la posologie de deux (BID) ou trois 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.

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie de deux prises par jour (BID). La prégabaline n'a pas démontré sa non-infériorité par rapport à la lamotrigine basé sur le critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

Trouble Anxieux Généralisé

La prégabaline a été étudiée au cours de 6 études contrôlées 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 études cliniques contrôlées (d'une durée de 4 à 8 semaines), 52% des patients traités par la 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, les patients traités par la prégabaline et ayant présenté une vision trouble représentent une proportion plus importante que celle des patients sous placebo. Ces effets sur la vision ont 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'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3 600 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'œil 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 $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{\max} d'environ 25-30% et un retard du t_{\max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2 Insuffisance rénale).

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

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

Insuffisance hépatique

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

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 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 altérée en rapport avec l'âge (voir rubrique 4.2 Tableau 1).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour. Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'homme, sur la base des résultats cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'homme.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Parahydroxybenzoate de méthyle (E218)

Parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Phosphate dihydrogéné de sodium, anhydre

Phosphate de disodium, anhydre (E339)

Sucralose (E955)

Arôme artificiel de fraise (contient de petites quantités d'éthanol (alcool))

Eau purifiée

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

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (HDPE) avec bouchon en polyéthylène contenant 473 ml de solution, dans une boîte en carton. La boîte contient également une seringue de 5 ml graduée destinée à la voie orale et un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) dans un emballage transparent en polyéthylène.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Méthode d'administration

1. Ouvrir le flacon et lors de la 1^{ère} utilisation, insérer l'adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) sur le goulot (Figures 1 et 2).
2. Insérer la seringue dans le PIBA et prélever le volume adéquat à partir du flacon renversé (Figures 3 et 4).
3. Retirer la seringue remplie du flacon en position verticale (Figures 5 et 6).
4. Vider le contenu de la seringue directement dans la bouche (Figure 7). Répéter les étapes 2 à 4 pour obtenir la dose nécessaire (Tableau 2).
5. Rincer la seringue et replacer le bouchon sur le flacon (en laissant le PIBA en place dans le goulot du flacon) (Figure 8 et 9).



Figure 1



Figure 2



Figure 3

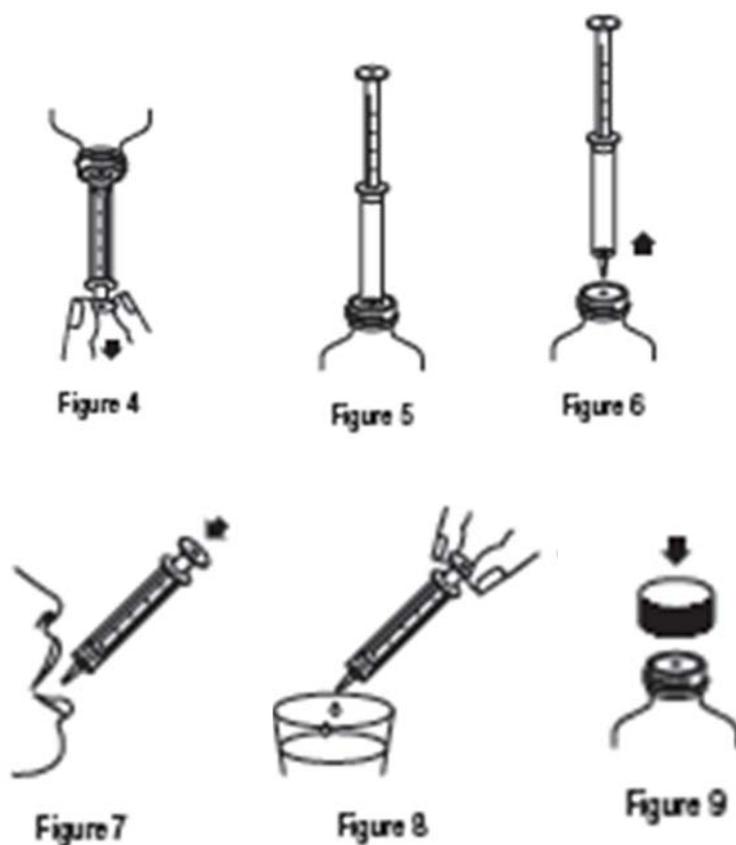


Tableau 2. Prélèvements à la seringue pour délivrer la dose prescrite de Lyrica

Dose de Lyrica (mg)	Volume total de solution (ml)	Premier prélèvement de la seringue (ml)	Second prélèvement de la seringue (ml)	Troisième prélèvement de la seringue (ml)
25	1,25	1,25	Non nécessaire	Non nécessaire
50	2,5	2,5	Non nécessaire	Non nécessaire
75	3,75	3,75	Non nécessaire	Non nécessaire
100	5	5	Non nécessaire	Non nécessaire
150	7,5	5	2,5	Non nécessaire
200	10	5	5	Non nécessaire
225	11,25	5	5	1,25
300	15	5	5	5

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

Pfizer Limited,
 Ramsgate Road,
 Sandwich,
 Kent
 CT13 9NJ
 Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/044

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Gélules

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg
Mooswaldallee 1
79090 Freiburg
Allemagne

Solution buvable

Pfizer Service Company
Hoge Wei 10
B 1930 Zaventem
Belgique

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c(7), paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 21, 56, 84, 100) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 25 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 25 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
21 gélules
56 gélules
84 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/001-005
EU/1/04/279/036

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette d'emballage extérieure sur les emballages multiples (2 x 56 gélules) enveloppés d'un papier d'aluminium (comprenant la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 25 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 25 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 25 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE

Emballage multiple de 112 (2 boîtes de 56 gélules) – sans blue box - 25 mg gélules

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 25 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 25 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Élément d'un emballage multiple contenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 21, 56, 84 et 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 25 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 25 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 21, 56, 84 et 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 50 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 50 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 50 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
21 gélules
56 gélules
84 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/006-010
EU/1/04/279/037

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 50 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 21, 56, 84 et 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 50 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 50 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Conditionnement primaire du flacon pour les gélules à 75 mg – emballage de 200

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

200 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/030

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 50 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 et 100) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
56 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/011-013
EU/1/04/279/038

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette d'emballage extérieure sur les emballages multiples (2 x 56 gélules) enveloppés d'un papier d'aluminium (comprenant la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/027

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 75 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE

Emballage multiple de 112 (2 boîtes de 56 gélules) – sans blue box - 75 mg gélules

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 75 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Élément d'un emballage multiple contenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/027

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 75 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 75 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 75 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (21, 84 et 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 100 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 100 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules
84 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/014-016
EU/1/04/279/039

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 100 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (21, 84 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 100 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 100 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Conditionnement primaire du flacon pour les gélules à 150 mg – emballage de 200

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

200 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/031

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 et 100) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
56 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/017-019
EU/1/04/279/040

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 150 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette d'emballage extérieure sur les emballages multiples (2 x 56 gélules) enveloppés d'un papier d'aluminium (comprenant la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERMEDIAIRE

Emballage multiple de 112 (2 boîtes de 56 gélules) – sans blue box - 150 mg gélules

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 150 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Élément d'un emballage multiple contenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 150 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 150 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 150 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (21, 84 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 200 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 200 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

21 gélules
84 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/020-022
EU/1/04/279/041

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 200 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (21, 84 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 200 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 200 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 225 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 225 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 225 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
56 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/033-035
EU/1/04/279/042

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 225 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 225 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 225 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Conditionnement primaire du flacon pour les gélules à 300 mg – emballage de 200

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

200 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/032

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 et 100) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 gélules
56 gélules
100 gélules
100×1 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/023-025
EU/1/04/279/043

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 300 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Étiquette d'emballage extérieure sur les emballages multiples (2 x 56 gélules) enveloppés d'un papier d'aluminium (comprenant la blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage multiple comprenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOITE INTERMEDIAIRE

Emballage multiple de 112 (2 boîtes de 56 gélules) – sans blue box - 300 mg gélules

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient 300 mg de prégabaline

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté : voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Élément d'un emballage multiple contenant 2 boîtes, chacune contenant 56 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Emballage scellé.
Ne pas utiliser si la boîte a été ouverte.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/04/279/029

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 300 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Boîte contenant des plaquettes thermoformées (14, 56 ou 100 gélules) et boîte contenant des plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (100 gélules) des gélules à 300 mg

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Ltd (en logo du titulaire de l'AMM)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**CARTON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyrica 20 mg/ml solution buvable
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 20 mg de prégabaline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres excipients incluant E216 (parahydroxybenzoate de propyle) et E218 (parahydroxybenzoate de méthyle). Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

473 ml de solution buvable avec une seringue orale de 5 ml et un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyrica 20 mg/ml

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETAGE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyrica 20 mg/ml solution buvable
Prégabaline

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque ml contient 20 mg de prégabaline.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres excipients incluant E216 (parahydroxybenzoate de propyle) et E218 (parahydroxybenzoate de méthyle). Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

473 ml de solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Lyrica 25 mg gélules
Lyrica 50 mg gélules
Lyrica 75 mg gélules
Lyrica 100 mg gélules
Lyrica 150 mg gélules
Lyrica 200 mg gélules
Lyrica 225 mg gélules
Lyrica 300 mg gélules
Prégabaline

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?:

⋮

1. Qu'est-ce que Lyrica et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyrica
3. Comment prendre Lyrica
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lyrica
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lyrica et dans quel cas est-il utilisé

Lyrica appartient à une classe de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

Douleurs neuropathiques périphériques et centrales : Lyrica est utilisé pour traiter les douleurs persistantes causées par des lésions des nerfs. Différentes pathologies comme le diabète ou le zona peuvent induire des douleurs neuropathiques périphériques. Les manifestations douloureuses peuvent être décrites comme étant des sensations de chaleur, de brûlure, de douleur lancinante, d'élançement, de coup de poignard, de douleur fulgurante, de crampe, d'endolorissement, de picotements, d'engourdissement, de pincements et de coups d'aiguille. Les douleurs neuropathiques périphériques et centrales peuvent aussi être associées à des changements de l'humeur, des troubles du sommeil, de la fatigue, et peuvent avoir un impact sur le fonctionnement physique et social, et sur la qualité de vie en général.

Épilepsie : Lyrica est utilisé pour traiter un type particulier d'épilepsie (crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire) chez l'adulte. Votre médecin vous prescrira Lyrica pour aider à traiter votre épilepsie lorsque votre traitement actuel ne permet pas de contrôler complètement vos crises. Vous devez prendre Lyrica en association à votre traitement actuel. Lyrica ne doit pas être utilisé seul, mais doit toujours être utilisé en association à un autre traitement antiépileptique.

Trouble Anxieux Généralisé: Lyrica est utilisé pour traiter le Trouble Anxieux Généralisé (TAG). Les symptômes du TAG comportent une anxiété excessive prolongée et une inquiétude difficiles à

contrôler. Le TAG peut également induire une agitation ou une sensation d'excitation ou d'énerverment, une sensation d'être facilement fatigué, des difficultés à se concentrer ou des trous de mémoire, une irritabilité, une tension musculaire ou des troubles du sommeil. Ceci est différent du stress et des tensions de la vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyrica

Ne prenez jamais Lyrica

- si vous êtes allergique à la prégabaline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés la rubrique 6).

Avertissements et précautions

- Quelques patients prenant Lyrica ont fait état de symptômes évocateurs d'une réaction allergique. Il s'agissait d'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge ainsi que d'un rash cutané diffus. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'une de ces réactions.
- Lyrica a été associé à des étourdissements et de la somnolence, pouvant augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) chez les patients âgés. Vous devez par conséquent être prudent jusqu'à ce que vous soyez habitué aux éventuels effets que le médicament pourrait produire.
- Lyrica peut faire apparaître une vision trouble ou une perte de la vue ou d'autres modifications de la vue, la plupart desquelles étant transitoires. Informez immédiatement votre médecin si vous observez une quelconque modification de votre vision.
- Une adaptation des médicaments utilisés en cas de diabète peut être nécessaire chez certains patients diabétiques qui ont pris du poids lors d'un traitement sous prégabaline.
- Certains effets indésirables peuvent être plus fréquents, notamment la somnolence, car les patients présentant une lésion de la moelle épinière peuvent recevoir d'autres médicaments, destinés à traiter par exemple la douleur ou la spasticité, qui ont des effets indésirables similaires à ceux de la prégabaline et dont la sévérité peut être augmentée lorsque ces traitements sont pris en même temps.
- Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez certains patients prenant du Lyrica ; ces patients étaient pour la plupart âgés et présentaient des problèmes cardiovasculaires. **Avant de prendre ce médicament, vous devez informer votre médecin si vous avez déjà eu des maladies cardiaques dans le passé.**
- Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés chez certains patients prenant du Lyrica. Si au cours de votre traitement par Lyrica, vous observez une diminution de votre miction, vous devez informer votre médecin car l'arrêt de votre traitement peut améliorer ces troubles.
- Un petit nombre de personnes traitées avec des antiépileptiques tels que Lyrica ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si de telles pensées venaient à apparaître, à tout moment, contactez immédiatement votre médecin.
- Des problèmes gastro-intestinaux peuvent apparaître (p.ex. constipation, transit intestinal bloqué ou paralysé) lorsque Lyrica est utilisé avec d'autres médicaments pouvant entraîner une constipation (tels que certaines classes de médicaments contre la douleur). Informez votre médecin si vous souffrez de constipation, en particulier si vous êtes sujet à ce problème.

- Avant de prendre ce médicament vous devez informer votre médecin si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Informez votre médecin si vous pensez avoir besoin plus de médicaments que la dose prescrite.
- Des cas de convulsions ont été rapportés lors de la prise de Lyrica ou peu après l'arrêt du traitement. En cas de convulsions, contactez votre médecin immédiatement.
- Des cas de modification de la fonction cérébrale (encéphalopathie) ont été rapportés chez certains patients prenant Lyrica et présentant des facteurs favorisant. Prévenez votre médecin en cas d'antécédents médicaux graves y compris les maladies du foie ou des reins.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'a pas été établie. La prégabaline ne doit donc pas être utilisée dans cette population.

Autres médicaments et Lyrica

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lyrica et d'autres médicaments peuvent avoir un effet l'un sur l'autre (il s'agit d'une interaction). Pris avec certains autres médicaments, Lyrica peut potentialiser les effets indésirables observés avec ces médicaments, y compris l'insuffisance respiratoire et le coma. L'intensité des étourdissements, de la somnolence et de la diminution de la concentration peut être augmentée si Lyrica est pris en même temps que des médicaments contenant :

de l'oxycodone – (utilisé pour traiter la douleur)
 du lorazépam – (utilisé pour traiter l'anxiété)
 de l'alcool.

Lyrica peut être pris en même temps que les contraceptifs oraux.

Lyrica avec des aliments,boissons et de l'alcool

Les gélules de Lyrica peuvent être prises au moment ou en dehors des repas.

La prise simultanée de Lyrica et d'alcool n'est pas recommandée.

Grossesseet allaitement

Lyrica ne doit pas être pris pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre enfant pendant que vous prenez Lyrica car on ignore si Lyrica peut se retrouver dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lyrica peut entraîner des étourdissements, de la somnolence et une diminution de la concentration. Vous ne devez ni conduire, ni utiliser des machines complexes, ni vous engager dans des activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'il soit déterminé si ce médicament affecte votre aptitude à exercer de telles activités.

Lyrica contient du lactose monohydraté :

Si vous avez été informé par votre médecin que vous présentez une maladie héréditaire responsable d'une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Lyrica

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin déterminera la posologie qui convient dans votre cas.

Lyrica est destiné à la voie orale uniquement.

Douleurs neuropathiques périphériques et centrales, épilepsie ou Trouble Anxieux Généralisé :

- Prenez le nombre de gélules prescrit par votre médecin.
- La dose habituelle, qui a été adaptée à vous et à votre état, est comprise entre 150 mg et 600 mg par jour.
- Votre médecin vous dira si vous devez prendre Lyrica deux fois ou trois fois par jour. En cas de deux prises par jour, prenez Lyrica une fois le matin et une fois le soir, environ aux mêmes heures chaque jour. En cas de trois prises par jour, prenez Lyrica une fois le matin, une fois le midi et une fois le soir, environ aux mêmes heures chaque jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de Lyrica est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous êtes un patient âgé (de plus de 65 ans), vous devez prendre Lyrica normalement sauf en cas de maladie des reins.

Votre médecin peut vous prescrire un horaire de prise et/ou une dose différents en cas de maladie des reins.

Avalez la gélule entière avec de l'eau.

Continuez à prendre Lyrica jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Si vous avez pris plus de Lyrica que vous n'auriez dû

Vous devez immédiatement contacter votre médecin ou vous rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez votre boîte de gélules ou votre flacon de LYRICA avec vous. Vous pouvez ressentir somnolence, confusion, agitation ou nervosité si vous avez pris plus de LYRICA que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Lyrica

Il est important de prendre vos gélules de Lyrica de façon régulière aux mêmes heures chaque jour. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit le moment de prendre la dose suivante. Dans ce cas, prenez simplement la dose suivante comme convenu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lyrica

N'arrêtez pas votre traitement par Lyrica. Si votre traitement est interrompu, l'arrêt doit s'effectuer de façon progressive pendant 1 semaine minimum.

Après l'arrêt d'un traitement à long terme ou à court terme par la Lyrica, vous devez savoir que vous pouvez ressentir certains effets indésirables. Ces effets comprennent des troubles du sommeil, des maux de tête, des nausées, une sensation d'anxiété, de la diarrhée, des symptômes pseudogrippaux, convulsions, de la nervosité, de la dépression, de la douleur, de la transpiration et des étourdissements. Ces symptômes peuvent apparaître plus fréquemment ou de façon plus sévère lorsque Lyrica est administré pendant une période prolongée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. **Les effets indésirables très fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 10 sont listés ci-dessous :**

- étourdissements, somnolence

Les effets indésirables fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 100 sont listés ci-dessous :

- augmentation de l'appétit
- excitation, état confusionnel, désorientation, modifications de la libido, irritabilité
- troubles de l'attention, maladresse, troubles de la mémoire, tremblements, difficulté à parler, sensation de picotement, sédation, léthargie, insomnie, fatigue, maux de tête
- vision floue, vision double
- vertiges, troubles de l'équilibre
- sécheresse de la bouche, constipation, vomissements, flatulences
- troubles de l'érection
- gonflement du corps y compris des extrémités
- sensation d'ivresse, troubles de la marche
- prise de poids.

Les effets indésirables peu fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 1.000 sont listés ci-dessous :

- perte d'appétit, taux faible de sucre dans le sang
- modification de la personnalité, nervosité, dépression, agitation, humeur changeante, , difficulté à trouver les mots, perte de mémoire, hallucinations, rêves anormaux, crises de panique, apathie, sensations anormales, problèmes de fonctionnement sexuel, incluant l'incapacité de parvenir à un orgasme, une éjaculation retardée
- difficulté à se concentrer, engourdissement, trouble de la vision, mouvements oculaires anormaux, mouvements saccadés, diminution des réflexes, hyperactivité, vertiges en position debout, peau sensible, perte du goût, sensation de brûlure, tremblements lors des mouvements, diminution de la vigilance, syncope, sensibilité au bruit augmentée
- yeux secs, yeux gonflés, douleurs oculaires, faiblesse oculaire, yeux larmoyants
- troubles du rythme du coeur, accélération du rythme cardiaque, diminution de la pression sanguine, augmentation de la pression sanguine
- rougeur de la face, bouffées de chaleur
- difficulté à respirer, mal de gorge, sécheresse du nez
- ballonnement, augmentation de la salive, brûlures d'estomac, engourdissement autour de la bouche
- transpiration, rash cutané, frissons

- contractions musculaires, gonflements articulaires, crampes musculaires, rigidité musculaire, douleurs y compris douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs dans les membres
- miction difficile ou douloureuse, incontinence
- sensation de faiblesse, chutes, sensation de soif, oppression dans la poitrine.
- Modifications des résultats des tests sanguins et du foie (augmentation de la créatinine phosphokinase du sang, augmentation de l'alanine amino transférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du nombre des plaquettes)

Les effets indésirables rares susceptibles d'affecter moins d'1 personne sur 1.000 sont listés ci-dessous :

- Modifications des battements du cœur
- froideur des mains et des pieds
- toux, congestion nasale, écoulement nasal, saignement nasal, ronflement
- troubles de l'odorat, troubles de la vision y compris rétrécissement du champ visuel, vision oscillante, altération de la perception de la profondeur, éclairs de lumière, éclat visuel
- dilatation des pupilles, strabisme, irritation des yeux
- fièvre, sueurs froides, contraction de la gorge
- inflammation du pancréas
- difficultés à avaler
- mouvement lent ou réduit du corps
- difficultés à écrire correctement
- urticaire
- accumulation de liquide dans l'abdomen
- lésion musculaire
- douleurs de la nuque
- douleur dans la poitrine, écoulement mammaire, croissance anormale des seins
- douleurs menstruelles ou interruption des règles
- taux de sucre élevé dans le sang
- perte de poids
- humeur euphorique
- insuffisance rénale, diminution du volume urinaire.
- Modifications des résultats des tests sanguins (diminution du potassium dans le sang, augmentation de la créatinine dans le sang, diminution du nombre de globules blancs y compris les neutrophiles)
- Comportement anormal

Des réactions supplémentaires rapportées après commercialisation comprennent une insuffisance cardiaque, modifications de l'enregistrement des paramètres électriques (ECG) du cœur correspondant à des troubles du rythme, du liquide dans les poumons, une perte de connaissance, convulsions, une hypersensibilité et une réaction allergique (pouvant comprendre un gonflement du visage, un gonflement de la langue, des difficultés à respirer, des démangeaisons, une inflammation des yeux (kératite), perte de la vue et une réaction cutanée grave qui se manifeste par une éruption, des ampoules, une peau qui pèle et une douleur), une altération de la fonction mentale, agressivité, une rétention urinaire, une augmentation de la taille des seins chez l'homme, de la diarrhée, des nausées et sensation de malaise.

En cas de gonflement du visage ou de la langue ou si votre peau devient rouge et commence à former des ampoules ou à peler, vous devez immédiatement demander un avis médical.

Certains effets indésirables peuvent être plus fréquents, notamment la somnolence, car les patients présentant une lésion de la moelle épinière peuvent recevoir d'autres médicaments, destinés à traiter

par exemple la douleur ou la spasticité, qui ont des effets indésirables similaires à ceux de la prégabaline et dont la sévérité peut être augmentée lorsque ces traitements sont pris en même temps.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Lyrica

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lyrica

- La substance active est la prégabaline. Chaque gélule contient 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg ou 300 mg de prégabaline.
- Les autres composants sont : le lactose monohydraté, l'amidon de maïs, le talc, la gélatine, le dioxyde de titane (E171), le laurylsulfate de sodium, la silice colloïdale anhydre, l'encre noire (contenant de la gomme laque, de l'oxyde de fer noir (E172), du propylène glycol, de l'hydroxyde de potassium) et l'eau.
- Les gélules de 75, 100, 200, 225 et 300 mg contiennent également de l'oxyde de fer rouge (E172).

Aspect de Lyrica et contenu de l'emballage extérieur	
25 mg gélules	gélules de couleur blanche, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 25" sur la partie inférieure
50 mg gélules	gélules de couleur blanche, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 50" sur la partie inférieure. La partie inférieure de la capsule est marquée d'une bande noire
75 mg gélules	gélules de couleur blanche et orange, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 75" sur la partie inférieure
100 mg gélules	gélules de couleur orange, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 100" sur la partie inférieure
150 mg gélules	gélules de couleur blanche, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 150" sur la partie inférieure
200 mg gélules	gélules de couleur orange clair, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 200" sur la partie inférieure
225 mg gélules	gélules de couleur blanche et orange clair, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 225" sur la partie inférieure
300 mg gélules	gélules de couleur blanche et orange, portant les inscriptions "Pfizer" sur la partie supérieure et "PGN 300" sur la partie inférieure

Lyrica est disponible en sept présentations contenant des plaquettes thermoformées en PVC et doublées d'une feuille d'aluminium : un emballage de 14 gélules contenant 1 plaquette thermoformée,

un emballage de 21 gélules contenant 1 plaquette thermoformée, un emballage de 56 gélules contenant 4 plaquettes thermoformées, un emballage de 84 gélules contenant 4 plaquettes thermoformées, un emballage de 100 gélules contenant 10 plaquettes thermoformées, un emballage de 112 (2 x 56) gélules et un emballage de 100 x 1 gélules en plaquettes thermoformées prédécoupées pour délivrance à l'unité.

Lyrica est également disponible en flacon PEHD contenant 200 gélules pour les dosages à 75, 150 et 300 mg.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant :
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer spol s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel :+356 21220174

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 4301

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

PFIZER ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Τηλ.: +30 210 67 85 800

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

France

Pfizer

Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.

Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)

Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.

Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)

Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: +371 670 35 775

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.

Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.

Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL

Pfizer, podružnica za svetovanje s področja farmaceutске dejavnosti, Ljubljana

Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka

Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy

Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB

Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited

Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information de l'utilisateur

Lyrica 20 mg/ml, solution buvable Prégabaline

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?:

1. Qu'est-ce que Lyrica et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyrica
3. Comment prendre Lyrica
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lyrica
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lyrica et dans quel cas est-il utilisé

Lyrica appartient à une classe de médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, les douleurs neuropathiques et le Trouble Anxieux Généralisé (TAG) chez l'adulte.

Douleurs neuropathiques périphériques et centrales : Lyrica est utilisé pour traiter les douleurs persistantes causées par des lésions des nerfs. Différentes pathologies comme le diabète ou le zona peuvent induire des douleurs neuropathiques périphériques. Les manifestations douloureuses peuvent être décrites comme étant des sensations de chaleur, de brûlure, de douleur lancinante, d'élançement, de coup de poignard, de douleur fulgurante, de crampe, d'endolorissement, de picotements, d'engourdissement, de pincements et de coups d'aiguille. Les douleurs neuropathiques périphériques et centrales peuvent aussi être associées à des changements de l'humeur, des troubles du sommeil, de la fatigue, et peuvent avoir un impact sur le fonctionnement physique et social, et sur la qualité de vie en général.

Épilepsie : Lyrica est utilisé pour traiter un type particulier d'épilepsie (crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire - crises épileptiques commençant à un point spécifique du cerveau) chez l'adulte. Votre médecin vous prescrira Lyrica pour aider à traiter votre épilepsie lorsque votre traitement actuel ne permet pas de contrôler complètement vos crises. Vous devez prendre Lyrica en association à votre traitement actuel. Lyrica ne doit pas être utilisé seul, mais doit toujours être utilisé en association à un autre traitement antiépileptique.

Trouble Anxieux Généralisé: Lyrica est utilisé pour traiter le Trouble Anxieux Généralisé (TAG). Les symptômes du TAG comportent une anxiété excessive prolongée et une inquiétude difficiles à contrôler. Le TAG peut également induire une agitation ou une sensation d'excitation ou d'énerverment, une sensation d'être facilement fatigué, des difficultés à se concentrer ou des trous de mémoire, une irritabilité, une tension musculaire ou des troubles du sommeil. Ceci est différent du stress et des tensions de la vie quotidienne.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyrica

Ne prenez jamais Lyrica

- si vous êtes allergique à la prégabaline ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)..

Avertissements et précautions

- Quelques patients prenant Lyrica ont fait état de symptômes évocateurs d'une réaction allergique. Il s'agissait d'un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et de la gorge ainsi que d'un rash cutané diffus. Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez l'une de ces réactions.
- Lyrica a été associé à des étourdissements et de la somnolence, pouvant augmenter la survenue de blessures accidentelles (chutes) chez les patients âgés. Vous devez par conséquent être prudent jusqu'à ce que vous soyez habitué aux éventuels effets que le médicament pourrait produire.
- Lyrica peut faire apparaître une vision trouble ou une perte de la vue ou d'autres modifications de la vue, la plupart desquelles étant transitoires. Informez immédiatement votre médecin si vous observez une quelconque modification de votre vision.
- Une adaptation des médicaments utilisés en cas de diabète peut être nécessaire chez certains patients diabétiques qui ont pris du poids lors d'un traitement sous prégabaline.
- Certains effets indésirables peuvent être plus fréquents, notamment la somnolence, car les patients présentant une lésion de la moelle épinière peuvent recevoir d'autres médicaments, destinés à traiter par exemple la douleur ou la spasticité, qui ont des effets indésirables similaires à ceux de la prégabaline et dont la sévérité peut être augmentée lorsque ces traitements sont pris en même temps.
- Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez certains patients prenant du Lyrica; ces patients étaient pour la plupart âgés et présentaient des problèmes cardiovasculaires. **Avant de prendre ce médicament, vous devez informer votre médecin si vous avez déjà eu des maladies cardiaques dans le passé.**
- Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés chez certains patients prenant du Lyrica. Si au cours de votre traitement par Lyrica, vous observez une diminution de votre miction, vous devez informer votre médecin car l'arrêt de votre traitement peut améliorer ces troubles.
- Un petit nombre de personnes traitées avec des antiépileptiques tels que Lyrica ont eu des idées autodestructrices ou suicidaires. Si de telles pensées venaient à apparaître, à tout moment, contactez immédiatement votre médecin.
- Des problèmes gastro-intestinaux peuvent apparaître (p.ex. constipation, transit intestinal bloqué ou paralysé) lorsque Lyrica est utilisé avec d'autres médicaments pouvant entraîner une constipation (tels que certaines classes de médicaments contre la douleur). Informez votre médecin si vous souffrez de constipation, en particulier si vous êtes sujet à ce problème.
- Avant de prendre ce médicament vous devez informer votre médecin si vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie. Informez votre médecin si vous pensez avoir besoin plus de médicaments que la dose prescrite
- Des cas de convulsions ont été rapportés lors de la prise de Lyrica ou peu après l'arrêt du traitement. En cas de convulsions, contactez votre médecin immédiatement.

- Des cas de modification de la fonction cérébrale (encéphalopathie) ont été rapportés chez certains patients prenant Lyrica et présentant des facteurs favorisant. Prévenez votre médecin en cas d'antécédents médicaux graves y compris les maladies du foie ou des reins.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité chez les enfants et les adolescents (moins de 18 ans) n'a pas été établie. La prégabaline ne doit donc pas être utilisée dans cette population.

Autres médicaments et Lyrica

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lyrica et d'autres médicaments peuvent avoir un effet l'un sur l'autre (il s'agit d'une interaction). Pris avec certains autres médicaments, Lyrica peut potentialiser les effets indésirables observés avec ces médicaments, y compris l'insuffisance respiratoire et le coma. L'intensité des étourdissements, de la somnolence et de la diminution de la concentration peut être augmentée si Lyrica est pris en même temps que des médicaments contenant :

de l'oxycodone – (utilisé pour traiter la douleur)
du lorazépam – (utilisé pour traiter l'anxiété)
de l'alcool.

Lyrica peut être pris en même temps que les contraceptifs oraux.

Lyrica avec aliments, boissons et de l'alcool

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

La prise simultanée de prégabaline et d'alcool n'est pas recommandée.

Grossesse et allaitement

Lyrica ne doit pas être pris pendant la grossesse, sauf avis contraire de votre médecin. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il n'est pas recommandé d'allaiter votre enfant pendant que vous prenez Lyrica, car on ignore si Lyrica peut se retrouver dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lyrica peut entraîner des étourdissements, de la somnolence et une diminution de la concentration. Vous ne devez ni conduire, ni utiliser des machines complexes, ni vous engager dans des activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'il soit déterminé si ce médicament affecte votre aptitude à exercer de telles activités.

Lyrica contient :

Lyrica, solution buvable contient du parahydroxybenzoate de méthyle (E218) et du parahydroxybenzoate de propyle (E216) pouvant causer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Lyrica, solution buvable contient de petites quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg/ml.

3. Comment prendre Lyrica

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera la posologie qui convient dans votre cas.

Douleurs neuropathiques périphériques et centrales, épilepsie ou Trouble Anxieux Généralisé :

- Prenez la solution en respectant la dose prescrite par votre médecin.
- La dose habituelle, qui a été adaptée à vous et à votre état, est comprise entre 150 mg (7,5 ml) et 600 mg (30 ml) par jour.
- Votre médecin vous dira si vous devez prendre Lyrica deux fois ou trois fois par jour. En cas de deux prises par jour, prenez Lyrica une fois le matin et une fois le soir, environ aux mêmes heures chaque jour. En cas de trois prises par jour, prenez Lyrica une fois le matin, une fois le midi et une fois le soir, environ aux mêmes heures chaque jour.

Si vous avez l'impression que l'effet de Lyrica est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous êtes un patient âgé (de plus de 65 ans), vous devez prendre Lyrica normalement sauf en cas de maladie des reins.

Votre médecin peut vous prescrire un horaire de prise et/ou une dose différente en cas de maladie des reins.

Continuez à prendre Lyrica jusqu'à ce que votre médecin vous dise d'arrêter.

Administration :

Instructions pour l'utilisation

Lyrica est destiné à la voie orale uniquement.

1. Ouverture du flacon : Appuyer sur le bouchon et tourner-le dans le sens inverse des aiguilles d'une montre (Figure 1).
2. **Lors de la 1^{ère} utilisation uniquement:** un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) est fourni avec une seringue destinée à la voie orale. Il s'agit d'un dispositif qui est à insérer dans le goulot du flacon pour faciliter le prélèvement de la solution à l'aide de la seringue destinée à la voie orale. Si le PIBA n'est pas encore en place, retirer le PIBA et la seringue orale de 5 ml de leur emballage plastique. Poser le flacon sur une surface plane, insérer le PIBA sur le goulot en maintenant sa surface plane tournée vers le haut et en appuyant dessus (Figure 2).
3. Appuyer sur le piston de la seringue jusqu'à la base du corps de la seringue (vers son extrémité) afin de supprimer l'excès d'air. Adapter la seringue au PIBA avec un léger mouvement rotatoire (Figure 3).

4. Retourner le flacon (avec la seringue insérée) et remplir la seringue avec le liquide en tirant sur le piston de la seringue vers le bas juste au-delà de la graduation correspondant à la quantité en millilitres (ml) prescrite par votre médecin (Figure 4). Retirer les bulles d'air de la seringue en déplaçant le piston jusqu'à la graduation appropriée.
5. Retourner le flacon en position verticale avec la seringue toujours insérée dans le PIBA/flacon (Figure 5).
6. Retirer la seringue du flacon /PIBA (Figure 6).
7. Vider le contenu de la seringue directement dans la bouche en poussant le piston de la seringue au fond du corps de la seringue (Figure 7).

Note : les étapes 4 à 7 peuvent être répétées trois fois pour obtenir la dose totale (Tableau 1).

[Par exemple, une dose de 150 mg (7,5 ml) nécessitera deux prélèvements pour atteindre la dose entière. En utilisant la seringue orale, prélever tout d'abord 5 ml et vider le contenu de la seringue directement dans la bouche, puis remplir à nouveau la seringue jusqu'à 2,5 ml et vider le contenu restant dans la bouche.]

8. Rincer la seringue en pompant de l'eau dans la seringue et en poussant le piston de la seringue au fond du corps de la seringue au moins trois fois (Figure 8).
9. Replacer le bouchon sur le flacon (en laissant le PIBA en place dans le goulot du flacon) (Figure 9).

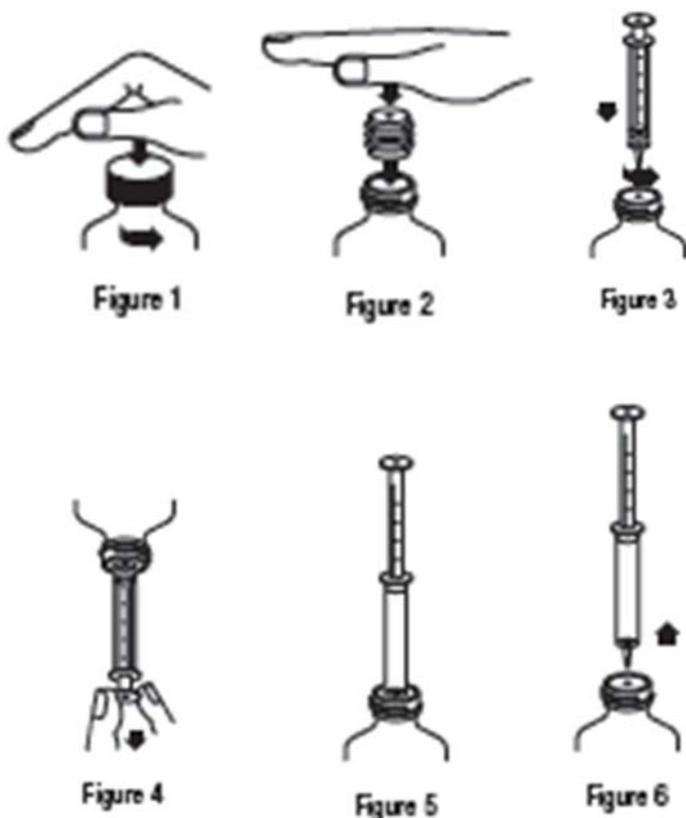




Figure 7



Figure 8



Figure 9

Tableau 1. Prélèvements à la seringue pour délivrer la dose prescrite de LYRICA

Dose de Lyrica (mg)	Volume total de solution (ml)	Premier prélèvement de la seringue (ml)	Second prélèvement de la seringue (ml)	Troisième prélèvement de la seringue (ml)
25	1.25	1.25	Non nécessaire	Non nécessaire
50	2.5	2.5	Non nécessaire	Non nécessaire
75	3.75	3.75	Non nécessaire	Non nécessaire
100	5	5	Non nécessaire	Non nécessaire
150	7.5	5	2.5	Non nécessaire
200	10	5	5	Non nécessaire
225	11.25	5	5	1.25
300	15	5	5	5

Si vous avez pris plus de Lyrica que vous n'auriez dû

Vous devez immédiatement contacter votre médecin ou vous rendre au service des urgences de l'hôpital le plus proche. Prenez votre boîte ou votre flacon de Lyrica avec vous. Vous pouvez ressentir somnolence, confusion, agitation ou nervosité si vous avez pris plus de Lyrica que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre Lyrica

Il est important de prendre votre solution buvable de Lyrica de façon régulière aux mêmes heures chaque jour. Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, à moins que ce ne soit le moment de prendre la dose suivante. Dans ce cas, prenez simplement la dose suivante comme convenu. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lyrica

N'arrêtez pas votre traitement par Lyrica sans avis médical. Si votre traitement est interrompu, l'arrêt doit s'effectuer de façon progressive pendant 1 semaine minimum.

Après l'arrêt d'un traitement à long terme ou à court terme par Lyrica, vous devez savoir que vous pouvez ressentir certains effets indésirables. Ces effets comprennent des troubles du sommeil, des maux de tête, des nausées, de la diarrhée, des symptômes pseudogrippaux, convulsions, de la nervosité, de la dépression, de la douleur, de la transpiration et des étourdissements. Ces symptômes peuvent apparaître plus fréquemment ou de façon plus sévère lorsque Lyrica est administré pendant une période prolongée.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables très fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 10 sont listés ci-dessous :

- étourdissements, somnolence

Les effets indésirables fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 100 sont listés ci-dessous :

- augmentation de l'appétit
- excitation, état confusionnel, désorientation, modifications de la libido, irritabilité
- troubles de l'attention, maladresse, troubles de la mémoire, tremblements, difficulté à parler, sensation de picotement, sédation, léthargie, insomnie, fatigue, maux de tête
- vision floue, vision double
- vertiges, troubles de l'équilibre
- sécheresse de la bouche, constipation, vomissements, flatulences
- troubles de l'érection
- gonflement du corps y compris des extrémités
- sensation d'ivresse, troubles de la marche
- prise de poids.

Les effets indésirables peu fréquents susceptibles d'affecter plus d'1 personne sur 1.000 sont listés ci-dessous :

- perte d'appétit, taux faible de sucre dans le sang
- modification de la personnalité, nervosité, dépression, agitation, humeur changeante, difficulté à trouver les mots, perte de mémoire, hallucinations, rêves anormaux, crises de panique, apathie, sensations anormales, problèmes de fonctionnement sexuel, incluant l'incapacité de parvenir à un orgasme, une éjaculation retardée
- difficulté à se concentrer, engourdissement, trouble de la vision, mouvements oculaires anormaux, mouvements saccadés, diminution des réflexes, hyperactivité, vertiges en position debout, peau sensible, perte du goût, sensation de brûlure, tremblements lors des mouvements, diminution de la vigilance, syncope, sensibilité au bruit augmentée
- yeux secs, yeux gonflés, douleurs oculaires, faiblesse oculaire, yeux larmoyants
- troubles du rythme du coeur, accélération du rythme cardiaque, diminution de la pression sanguine, augmentation de la pression sanguine
- rougeur de la face, bouffées de chaleur
- difficulté à respirer, mal de gorge, sécheresse du nez
- ballonnement, augmentation de la salive, brûlures d'estomac, engourdissement autour de la bouche
- transpiration, rash cutané, frissons
- contractions musculaires, gonflements articulaires, crampes musculaires, rigidité musculaire, douleurs y compris douleurs musculaires, douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs dans les membres
- miction difficile ou douloureuse, incontinence
- sensation de faiblesse, chutes, sensation de soif, oppression dans la poitrine
- Modifications des résultats des tests sanguins et du foie (augmentation de la créatinine phosphokinase du sang, augmentation de l'alanine amino transférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du nombre des plaquettes).

Les effets indésirables rares susceptibles d'affecter moins d'1 personne sur 1.000 sont listés ci-dessous :

- Modifications des battements du cœur
- froideur des mains et des pieds
- toux, congestion nasale, écoulement nasal, saignement nasal, ronflement
- troubles de l'odorat, troubles de la vision y compris rétrécissement du champ visuel, vision oscillante, altération de la perception de la profondeur, éclairs de lumière, éclat visuel
- dilatation des pupilles, strabisme, irritation des yeux
- fièvre, sueurs froides, contraction de la gorge
- inflammation du pancréas
- difficultés à avaler
- mouvement lent ou réduit du corps
- difficultés à écrire correctement
- urticaire
- accumulation de liquide dans l'abdomen
- lésion musculaire
- douleurs de la nuque
- douleur dans la poitrine, écoulement mammaire, croissance anormale des seins
- douleurs menstruelles ou interruption des règles
- taux de sucre élevé dans le sang
- perte de poids
- humeur euphorique
- insuffisance rénale, diminution du volume urinaire
- Modifications des résultats des tests sanguins (diminution du potassium dans le sang, augmentation de la créatinine dans le sang, diminution du nombre de globules blancs y compris les neutrophiles)
- Comportement anormal.

Des réactions supplémentaires rapportées après commercialisation comprennent une insuffisance cardiaque, modifications de l'enregistrement des paramètres électriques (ECG) du cœur correspondant à des troubles du rythme, du liquide dans les poumons, une perte de connaissance, convulsions, une hypersensibilité et une réaction allergique (pouvant comprendre un gonflement du visage, un gonflement de la langue, des difficultés à respirer, des démangeaisons, une inflammation des yeux (kératite), perte de la vue et une réaction cutanée grave qui se manifeste par une éruption, des ampoules, une peau qui pèle et une douleur), une altération de la fonction mentale, agression, une rétention urinaire, une augmentation de la taille des seins chez l'homme, de la diarrhée, des nausées et sensation de malaise.

En cas de gonflement du visage ou de la langue ou si votre peau devient rouge et commence à former des ampoules ou à peler, vous devez immédiatement demander un avis médical.

Certains effets indésirables peuvent être plus fréquents, notamment la somnolence, car les patients présentant une lésion de la moelle épinière peuvent recevoir d'autres médicaments, destinés à traiter par exemple la douleur ou la spasticité, qui ont des effets indésirables similaires à ceux de la prégabaline et dont la sévérité peut être augmentée lorsque ces traitements sont pris en même temps.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Lyrica

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le flacon. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lyrica

- La substance active est la prégabaline. Chaque ml contient 20 mg de prégabaline.
- Les autres composants sont : parahydroxybenzoate de méthyle (E218), parahydroxybenzoate de propyle (E216), phosphate dihydrogéné de sodium anhydre, phosphate disodique anhydre (E339), sucralose (E955), arôme artificiel de fraise (contient de petites quantités d'éthanol (alcool)), eau purifiée.

Aspect de Lyrica et contenu de l'emballage extérieur

Lyrica 20 mg/ml solution buvable est une solution limpide incolore dans un flacon blanc contenant 473 ml de solution buvable, dans une boîte en carton. La boîte contient également une seringue de 5 ml graduée destinée à la voie orale et un adaptateur à pression pour bouteille (PIBA) dans un emballage transparent en polyéthylène.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et Fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :
Pfizer Limited, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Royaume-Uni.

Fabricant :
Pfizer Service Company, Hoge Wei 10, B1930 Zaventem, Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +3705 2514000

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer spol s.r.o.
Tel: +420-283-004-111

Magyarország

PFIZER Kft.
Tel. + 36 1 488 37 00

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 6 405 328

Ελλάδα

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. Τηλ.: +30 210 67 85 800

España

Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland

Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer Italia S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε. (CYPRUS BRANCH)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: +371 670 35 775

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel :+356 21220174

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 4301

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh./Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0)1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.