



---

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Gabamim 75mg comprimé B/14

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prégabaline .....75mg.

Excipient à effet notoire: Lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

*Douleurs neuropathiques :*

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

*Épilepsie :*

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

*Trouble anxieux généralisé :*

Gabamim 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 une semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

### *Trouble anxieux généralisé :*

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

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

### *Interruption du traitement par la prégabaline :*

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

### *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 (cf Pharmacocinétique), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (Clcr), comme indiqué dans le tableau 1, calculée selon la formule suivante :

$$\text{Clcr (ml/min)} = [ (1,23 \times [140 - \text{âge}] \times \text{poids}) ] / [ (\text{créatinine sérique}) ]$$

(x 0,85 pour les femmes).

Avec l'âge en années, le poids en kg et la créatinine sérique en  $\mu\text{mol/l}$ .

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

Tableau 1 : adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale			
Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline *		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30, < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15, < 30	25-50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique **

TID = trois doses séparées.

BID = deux doses séparées.

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

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

*Patients insuffisants hépatiques :*

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

*Population pédiatrique :*

La sécurité d'emploi et l'efficacité de la prégabaline 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 supra : Utilisation chez les insuffisants rénaux).

**Mode d'administration :**

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

Gabamim 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 Composition.

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

#### *Patients diabétiques :*

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

#### *Réactions d'hypersensibilité :*

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

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

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

#### *Troubles de la vision :*

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

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

#### *Insuffisance rénale :*

Des cas d'insuffisance rénale ont été rapportés et une interruption du traitement a montré une réversibilité de 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, 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 effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et de la somnolence en particulier, a été accrue. Ceci peut être attribué à un effet additif dû à des médicaments concomitants (par exemple les antispastiques) nécessaires pour ce type d'affection. Ceci doit être pris en compte lors de la prescription de la prégabaline pour cette affection.

*Idées et comportements suicidaires :*

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

légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires. Le mécanisme de ce risque n'est pas connu et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque plus élevé pour la prégabaline.

Les patients doivent donc être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportements suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients (et aides-soignants de ces patients) de demander un avis médical si des signes d'idées et de comportements suicidaires apparaissent.

*Ralentissement du transit du tractus gastro-intestinal :*

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

*Abus médicamenteux :*

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

*Encéphalopathie :*

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

*Intolérance au lactose :*

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

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

**Interactions médicamenteuses :**

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 postcommercialisation, 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 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. Grossesse, allaitement et Fertilité :**

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

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

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

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

La prégabaline ne doit pas être utilisée 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 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 600 mg/jour. Aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes n'a été observé après 3 mois de traitement.

Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets délétères sur la reproduction. Des études de fertilité chez des rats mâles ont montré des effets délétères sur la reproduction et

le développement. La pertinence clinique de ces données n'est pas connue (cf Sécurité préclinique).

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

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

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'une personne sur 10 sont :**

) étourdissements, somnolence, maux de tête

**Les effets indésirables fréquents susceptibles d'affecter plus d'une personne sur 100 sont :**

) augmentation de l'appétit

) sensation d'euphorie, état confusionnel, désorientation, diminution de la libido, irritabilité

) troubles de l'attention, maladresse, troubles de la mémoire, perte de mémoire, tremblements,

difficulté à parler, sensation de picotement, engourdissement, sédation, léthargie, insomnie, fatigue, sensations anormales

) vision floue, vision double

) vertiges, troubles de l'équilibre, chutes

) sécheresse de la bouche, constipation, vomissements, flatulences, diarrhée, nausées, ballonnement

) troubles de l'érection

) gonflement du corps y compris des extrémités

) sensation d'ivresse, troubles de la marche

) prise de poids

) crampes musculaires, douleurs articulaires, douleurs dorsales, douleurs dans les membres

) mal de gorge

**Les effets indésirables peu fréquents susceptibles d'affecter plus d'une personne sur 1.000 sont :**

- ) perte d'appétit, perte de poids, taux faible de sucre dans le sang, taux de sucre élevé dans le sang
- ) modification de la personnalité, nervosité, dépression, agitation, humeur changeante, difficulté à trouver les mots, hallucinations, rêves anormaux, crises de panique, apathie, agression, exaltation, altération de la fonction mentale, difficulté à se concentrer, augmentation de la libido, problèmes de fonctionnement sexuel incluant l'incapacité de parvenir à un orgasme, éjaculation retardée
- ) trouble de la vue, mouvements oculaires anormaux, troubles de la vision y compris rétrécissement du champ visuel, éclairs de lumière, 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, perte de connaissance, syncope, sensibilité au bruit augmentée, sensation de malaise
- ) yeux secs, yeux gonflés, douleurs oculaires, faiblesse oculaire, yeux larmoyants, irritation des yeux
- ) troubles du rythme du coeur, accélération du rythme cardiaque, diminution de la pression sanguine, augmentation de la pression sanguine, modifications des battements du coeur, insuffisance cardiaque
- ) rougeur de la face, bouffées de chaleur
- ) difficulté à respirer, sécheresse du nez, congestion nasale
- ) augmentation de la salive, brûlures d'estomac, engourdissement autour de la bouche
- ) transpiration, rash cutané, frissons, fièvre
- ) contractions musculaires, gonflements articulaires, rigidité musculaire, douleurs y compris douleurs musculaires, douleurs de la nuque
- ) douleur dans les seins
- ) miction difficile ou douloureuse, incontinence
- ) sensation de faiblesse, 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 aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, diminution du nombre des plaquettes, neutropénie, augmentation de la créatinine dans le sang, diminution du potassium dans le sang)

) hypersensibilité, gonflement du visage, démangeaisons, urticaire, écoulement nasal, saignement

nasal, toux, ronflements

) douleurs menstruelles

) froideur des mains et des pieds

**Les effets indésirables rares susceptibles d'affecter moins d'1 personne sur 1000 :**

) troubles de l'odorat, vision oscillante, altération de la perception de la profondeur, éclat visuel, perte de la vue

) dilatation des pupilles, strabisme

) sueurs froides, contraction de la gorge, gonflement de la langue

) inflammation du pancréas

) difficultés à avaler

) mouvement lent ou réduit du corps

) difficultés à écrire correctement

) accumulation de liquide dans l'abdomen

) liquide dans les poumons

) convulsions

) modifications de l'enregistrement des paramètres électriques (ECG) du cœur correspondant à des troubles du rythme du cœur

) lésion musculaire

) écoulement mammaire, croissance anormale des seins, augmentation de la taille des seins chez l'homme

) interruption des règles

) insuffisance rénale, diminution du volume urinaire, rétention urinaire

) diminution du nombre de globules blancs

) comportement anormal

) réactions allergiques (pouvant comprendre des difficultés à respirer, une inflammation des yeux (kératite), et une réaction cutanée grave qui se manifeste par une éruption, des ampoules, une peau qui pèle et une douleur).

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.

#### **4.9. Surdosage**

Au cours de la commercialisation, les effets indésirables le plus fréquemment rapportés 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 (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antiépileptiques, autres antiépileptiques (code ATC : N03AX16). La substance active, prégabaline, est un analogue [(S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque] de l'acide gamma-aminobutyrique.

*Mécanisme d'action :*

La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine alpha2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central.

*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 essais 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 essais cliniques contrôlés 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.

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

#### Épilepsie :

- J 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 2 (BID) ou 3 prises par jour (TID). Dans l'ensemble, les profils de sécurité et d'efficacité ont été similaires pour les schémas posologiques BID et TID.

Une diminution de la fréquence des crises a été observée dès la première semaine.

- J 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 :

- J 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.

- J Un soulagement des symptômes du TAG, évalué par l'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) a été observé dès la première semaine.

- J 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.

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

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

- 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<sub>max</sub> d'environ 25 à 30 % et un retard du T<sub>max</sub> 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.
- 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 est très faiblement métabolisée chez l'homme. Après administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine étaient de la prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9 % de la dose. Dans les études précliniques, aucune racémisation de l'énantiomère S de la prégabaline en énantiomère R n'a été
- La prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la prégabaline est d'environ 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la prégabaline sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine (cf infra : Insuffisance rénale).  
L'adaptation de la dose chez les patients ayant une fonction rénale diminuée ou traités par hémodialyse est nécessaire (cf Posologie et Mode d'administration : tableau 1).

#### *Linéarité/non-linéarité :*

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

*Sexe :*

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

*Insuffisance rénale :*

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

*Insuffisance hépatique :*

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

*Sujets âgés (de plus de 65 ans) :*

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

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

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Lactose monohydrate, amidon de maïs, talc

### **1.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **1.3. Durée de conservation :**

24mois

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Blister (en PVC transparent -Alu)

## **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Sans objet.

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

### **Laboratoires GALPHARMA**

#### **Siège et usine :**

Route de Mahdia km 10,5

3054 - Sfax – Tunisie.

Tél : 74. 831.842 – 74.831.843 - Fax : 74. 831.844

[galpharma@gnet.tn](mailto:galpharma@gnet.tn)

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

AMM N° :

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

Sans objet

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

Sans objet.

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Tableau A