

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 mai 2017

*prégabaline***LYRICA 25 mg gélule**

B/56 gélules (CIP : 34009 365 127 0 2)

B/84 gélules (CIP : 34009 365 135 3 2)

LYRICA 50 mg gélule

B/84 gélules (CIP : 34009 365 128 7 0)

LYRICA 75 mg gélule

B/56 gélules (CIP : 34009 365 129 3 1)

LYRICA 100 mg gélule

B/84 gélules (CIP : 34009 365 130 1 3)

LYRICA 150 mg gélule

B/56 gélules (CIP : 34009 365 131 8 1)

LYRICA 200 mg gélule

B/84 gélules (CIP : 34009 365 132 4 2)

LYRICA 300 mg gélule

B/56 gélules (CIP : 34009 365 133 0 3)

LYRICA 20 mg/ml, solution buvable

B/1 flacon PEHD (CIP : 34009 417 014 7 4)

Laboratoire PFIZER PFE FRANCE

Code ATC	N03AX16 (prégabaline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <u>Douleurs neuropathiques :</u> Lyrica est indiqué dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales chez l'adulte.</p> <p><u>Epilepsie :</u> Lyrica est indiqué chez l'adulte en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.</p> <p><u>Trouble anxieux généralisé :</u> Lyrica est indiqué dans le traitement du trouble anxieux généralisé (TAG) chez l'adulte. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 06/07/2004</p> <p>Extension d'indication :</p> <ul style="list-style-type: none">- Trouble anxieux généralisé chez l'adulte (20/03/2006)- Douleur neuropathiques centrales chez l'adulte (07/09/2006) <p>LYRICA, gélule : 06/07/2004, LYRICA, solution buvable : 08/06/2010</p> <p><u>Rectificatifs</u> : 26/03/2015, 15/01/2015, 09/07/2014, 18/02/2014, 19/11/2013, 17/04/2013, 15/02/2013, 22/11/2011, 24/10/2011, 16/08/2011, 17/06/2011, 18/02/2010, 01/02/2009, 31/07/2009, 22/12/2008, 29/02/2008, 21/02/2008, et 29/06/2007 (cf. Annexe 2)</p> <p>LYRICA fait l'objet d'un PGR.</p>										
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I										
Classement ATC	<table><tr><td>N</td><td>Systeme nerveux</td></tr><tr><td>N03</td><td>Antiépileptiques</td></tr><tr><td>N03A</td><td>Antiépileptiques</td></tr><tr><td>N03AX</td><td>Autres antiépileptiques</td></tr><tr><td>N03AX16</td><td>Prégabaline</td></tr></table>	N	Systeme nerveux	N03	Antiépileptiques	N03A	Antiépileptiques	N03AX	Autres antiépileptiques	N03AX16	Prégabaline
N	Systeme nerveux										
N03	Antiépileptiques										
N03A	Antiépileptiques										
N03AX	Autres antiépileptiques										
N03AX16	Prégabaline										

02 CONTEXTE

Examen des spécialités inscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 01/06/2006 puis réinscrite par tacite reconduction à compter du 01/06/2011 et du 01/06/2016.

Dans les avis d'inscription du 16 mars 2005, 9 mai 2007 et 11 avril 2012, la Commission a considéré que le SMR de LYRICA était important dans les indications qui concernent l'épilepsie et les douleurs neuropathiques. La Commission ne s'était pas prononcée dans le trouble anxieux généralisé, indication pour laquelle le laboratoire n'a jamais demandé l'inscription des spécialités.

En août 2009, l'agence européenne du médicament a émis un avis défavorable à une demande d'extension d'indication dans la fibromyalgie, déposée par le laboratoire.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Douleurs neuropathiques :

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

Epilepsie :

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. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

4.1.1 Epilepsie

Parmi les données d'efficacité soumises, le laboratoire a fourni les résultats de deux études d'efficacité, randomisées, contrôlées versus traitements actifs. L'étude de non-infériorité de Zacarra¹ a comparé l'efficacité de la prégabaline (150 à 600 mg par jour) à celle du lévétiracéram (1000 à 3000 mg par jour) chez des patients ayant une épilepsie partielle recevant de manière concomitante un ou deux autres antiépileptiques à des doses stables. Une étude de supériorité², non publiée, a comparé l'efficacité de la prégabaline à celle de la gabapentine.

Trois méta-analyses ont été déposées :

- les méta-analyses de Lozsadi³ (4 études) et de Pulman⁴ (6 études), réalisées selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration ont évalué l'efficacité versus placebo de la prégabaline associée à un autre antiépileptique chez des patients ayant une épilepsie partielle résistante;
- la méta-analyse de Delahoy⁵ (8 études) a évalué l'efficacité de la prégabaline et de la gabapentine versus placebo dans l'épilepsie partielle pharmaco-résistante.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.2 Douleurs neuropathiques

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des études des nouvelles données comparatives d'efficacité versus traitement actif :

L'étude Bansal⁶ randomisée, double aveugle, cross-over a évalué l'efficacité et la tolérance de la prégabaline aux posologies de 75, 150 et 300 mg 2 fois par jour versus amitriptyline 10, 25 et 50 mg dans les douleurs associées à la neuropathie diabétique ($n=51$) à 5 semaines de traitement.

Les publications de six méta-analyses ont été déposées :

¹ Zaccara G, et al. Efficacy and safety of pregabalin versus levetiracetam as adjunctive therapy in patients with partial seizures: A randomized, double-blind, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2014; 55(7):1048-57.

² Etude de supériorité, randomisée, double-aveugle ayant comparé l'efficacité de la prégabaline et de la gabapentine dans l'épilepsie partielle, en association à un traitement antiépileptique - Etude A0081143A, non publiée

³ Lozsadi D and al. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *The Cochrane Library* 2009, Issue 4

⁴ Pulmann J et al. Pregabalin add-on for drug-resistant partial epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3.

⁵ Delahoy P, et al. Pregabalin versus gabapentin in partial epilepsy: a meta-analysis of dose-response relationships. *BMC Neurology* 2010; 10: 104.

⁶ Bansal D et al. Treatment Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabetic Medicine*, 2009;26:1019-26.

- La méta-analyse de Quilici⁷ (11 études) réalisée en 2009 selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la duloxétine versus prégabaline et gabapentine dans le traitement de la neuropathie diabétique.
- La méta-analyse de Ney⁸ (17 études) réalisée en 2012 a évalué l'efficacité de 7 médicaments dans les douleurs neuropathiques périphériques.
- La méta-analyse de Snedecor⁹ (58 études) réalisée en 2011 a évalué l'efficacité de divers traitements étudiés dans la neuropathie diabétique.
- La méta-analyse d'Edelsberg¹⁰ (12 études) réalisée en 2009 a évalué l'efficacité et la tolérance de 8 médicaments utilisés dans la névralgie post-herpétique.
- La revue de Wiffen¹¹ réalisée en 2013 selon la méthodologie de la Cochrane Collaboration a évalué l'efficacité des antiépileptiques chez des patients ayant des douleurs neuropathiques ou un diagnostic de fibromyalgie.
- La méta-analyse de Rudroju¹² (21 études) réalisée en 2012 a évalué l'efficacité de 3 antidépresseurs (duloxétine, venlafaxine, amitriptyline) et 3 antiépileptiques (prégabaline, valproate, gabapentine) dans les douleurs associées à la neuropathie diabétique.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

4.1.3 Trouble Anxieux Généralisé¹³

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni les études d'efficacité contrôlées versus placebo décrites en annexe 1.

Ces études randomisées, double-aveugle ont évalué l'efficacité à court terme (4 à 6 semaines) de la prégabaline à des posologies allant de 150 mg/jour à 600 mg/jour dans le trouble anxieux généralisé. Ces sept études ont montré versus placebo une réduction modeste du score moyen HAM-A¹⁴ sous prégabaline. Les pourcentages de répondeurs (50% réduction du score HAM-A) ont varié de 47 à 61% sous prégabaline et de 27 à 42% sous placebo.

Les résultats d'une étude randomisée double-aveugle versus placebo n'ont pas montré la supériorité de la prégabaline 150 et 600 mg/j sur le score HAM-A. Le groupe lorazépam 6 mg/j n'a pas différencié du groupe placebo dans cette étude (rapport d'étude, février 2000 - non publiée).

L'étude poolée de Lydiard¹⁵ (6 études) a évalué l'efficacité à court terme de la prégabaline, du lorazépam et de l'alprazolam versus placebo dans le trouble anxieux généralisé.

L'étude Rickels¹⁶ a évalué l'efficacité de la prégabaline en association à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine dans le trouble anxieux généralisé.

Il faut regretter l'absence de comparaison entre cette approche pharmacothérapeutique et une approche psychothérapeutique des troubles.

⁷ Quilici S, Chancellor J, Löthgren M et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol.* 2009;9:6.

⁸ Ney JP et al. Comparative Efficacy of Oral Pharmaceuticals for the Treatment of Chronic Peripheral Neuropathic Pain: Meta-Analysis and Indirect Treatment Comparisons. *Pain Medicine* 2013;14:706-19.

⁹ Snedecor SJ et al. Systematic Review and Meta-analysis of Pharmacological Therapies for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Practice.* 2014;14 (2): 167-184.

¹⁰ Edelsberg J et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy, Safety, and Tolerability Data from Randomized Controlled Trials of Drugs Used to Treat Postherpetic Neuralgia *Ann Pharmacother* 2011;45:1483-90.

¹¹ Wiffen PJ et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013, Issue 11.

¹² Rudroju N et al. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician* 2013;16:E705-E714.

¹³ Lyrica: EPAR - Scientific Discussion, EMA, 20 March 2005

¹⁴ Hamilton Rating Scale for Anxiety (14 items) - Echelle de sévérité de l'anxiété - score de 0 à 56.

Assessment of anxiety states by rating by Max Hamilton. *The British Psychological Society* 1959:50-55.

¹⁵ Lydiard RB, Rickels K, Herman B et al. Comparative efficacy of pregabalin and benzodiazepines in treating the psychic and somatic symptoms of generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(2):229-41.

¹⁶ Rickels K et al. Adjunctive therapy with pregabalin in generalized anxiety disorder patients with partial response to SSRI or SNRI treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(3):142-50.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2007 au 31/01/2015).

Le nombre de patients exposés au produit depuis sa commercialisation est estimé à 28 530 369 patients-année ; celui des patients exposés au produit au cours d'études cliniques est estimé à 29 674.

La méta-analyse de Zaccara¹⁷, réalisée en 2010 ayant sélectionné 38 études randomisées contrôlées versus placebo a évalué les effets indésirables de la prégabaline chez des patients ayant des troubles neurologiques ou psychiatriques. Les 22 études comprenant un bras prégabaline 600 mg/j ont été incluses dans l'analyse du profil de tolérance du produit¹⁸ en fonction de quatre types de troubles : épilepsie partielle résistante, trouble psychiatrique, fibromyalgie, douleur neuropathique.

En novembre 2015, l'ANSM a demandé au laboratoire une revue exhaustive de la littérature scientifique concernant le risque liés à l'exposition pendant la grossesse et une analyse des données de sécurité cumulées jusqu'au 1^{er} septembre 2015 en France et à l'étranger en ce qui concerne les expositions pendant la grossesse ; les cas survenus après une exposition en monothérapie font l'objet d'une analyse spécifique.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques mentionnées ci-dessous (cf. Annexe 2) :

4.2, 4.8, 5.1 et 5.2 - population pédiatrique (26/03/2015) ; 4.6 et 5.2 - allaitement et 4.8 (15/01/2015) ; 4.4 (09/07/2014) ; 4.8 - fréquences des effets indésirables (18/02/2014) ; 4.4 et 4.8 - étude A0081147 (19/11/2013) ; 4.9 - ajout des cas de coma (17/04/2013) ; 4.5 (15/02/2013) ; 4.8 - ajout de « gynécomastie » (22/11/2011) ; 5.1 (24/10/2011) ; 5.1 - étude A0081046 (16/08/2011) ; 4.8 - céphalées EI fréquent (17/06/2011) ; 4.4, 4.8 (18/02/2010) ; 4.4, 4.8 (01/02/2009 et 31/07/2009) ; 4.4, 4.8 (22/12/2008) ; 4.8 (29/02/2008 et 21/02/2008) ; 4.4, 4.5, 4.8, 4.9 (29/06/2007)

04.3 Données de prescription/d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel été 2016), LYRICA a fait l'objet de 1 624 468 prescriptions. L'utilisation de la prégabaline est large et en partie hors AMM.

LYRICA est principalement utilisé dans la douleur et est majoritairement prescrit dans :

- les maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif (45% des prescriptions totales) : sciatique/lombalgie/dorsalgie (14,9%), névralgie et névrite (8,7%), fibromyalgie (3,8%) ;
- les affections des nerfs et des racines et plexus nerveux (8,8%) ;
- les polyneuropathies et autres affections du système nerveux périphériques (8,3%) ;
- le diabète avec ou sans complications (8,8%)

Les troubles mentaux et du comportement représentent 5,5% des prescriptions totales (anxiété généralisée 1,3%), le zona 3,5%, l'épilepsie 0,7%.

Cinq pour cent des prescriptions ont été classés en renouvellement d'ordonnance ; 2,6% en douleur sans précision.

L'utilisation de la prégabaline a fortement progressé en Europe entre 2008 et 2012. En 2009, la prégabaline figure parmi les trois substances ayant des propriétés médicinales notifiées à

¹⁷ Zaccara G et al- The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*, 2011;52(4):826-836.

¹⁸ Zaccara G et al- The adverse event profile of pregabalin across different disorders: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 2012;68:903-912.

l'Observatoire Européen des Drogues et Toxicomanies en raison des cas d'abus et de pharmacodépendance identifiés dans certains pays du Nord de l'Europe.

En France, des consommations de prégabaline ont été notifiées auprès du réseau d'addictovigilance (OSIAP¹⁹, OPPIDUM²⁰, et OPEMA²¹). La majorité des cas ont été rapportés dans un contexte de polyconsommation, de nomadisme médical et/ou pharmaceutique et de consommation d'alcool associée.

En 2013, en raison de la consommation croissante et de l'utilisation hors AMM de la prégabaline en France et des cas d'abus et de dépendance notifiés en Europe, le Comité technique²² estime que les données de l'enquête d'addictovigilance de LYRICA justifient un suivi prospectif national d'addictovigilance officiellement mis en place en juin 2014.

En septembre 2014, à la demande du PRAC, le risque d'abus, de mésusage et de pharmacodépendance a été classé dans le PGR comme étant un risque important identifié.

En novembre 2014, le Comité technique²³ considère qu'il n'y a pas de signal majeur d'abus de la prégabaline en France. Toutefois, le suivi national d'addictovigilance montre : une augmentation des notifications spontanées d'abus rapportés auprès des CEIP²⁴ (10, entre mai 2013 et juin 2014) ; une augmentation du nombre de citations de la prégabaline sur ordonnances falsifiées dans les enquêtes OSIAP (2,1% en 2013) ; une augmentation de l'utilisation et de l'obtention illégale de prégabaline dans les populations à risque dans les enquêtes OPPIDUM (18 en 2012 et 2013, 18 en 2014 et 2015).

En mai 2015, les résultats d'une étude de cohorte réalisée par le CEIP de Toulouse à partir des données de l'Echantillon Généraliste des Bénéficiaires²⁵ ont été présentés au Comité technique²⁶. La cohorte est constituée de 13 869 patients chez lesquels un traitement par prégabaline (62,7%), gabapentine (14,2%) ou duloxétine (23,2%) était instauré. Les différents groupes ne sont pas comparables sur les principales caractéristiques étudiées : socio-démographiques, comorbidités, co-prescriptions et prescription initiale. Plus de 85 % des patients ont consommé au moins un médicament psychotrope dans l'année précédant l'inclusion.

L'évènement « abus », a été présenté par 13% des patients du groupe prégabaline, 6,6% du groupe gabapentine, et 10% du groupe duloxétine. Près de 83% de ces évènements sont survenus en moyenne dans les deux premières années après inclusion. Les facteurs associés à l'abus de prégabaline étaient un âge jeune, l'existence d'une pathologie responsable de douleurs chroniques (sclérose en plaques, neuropathie), un trouble de la personnalité, un nombre élevé de prescripteurs distincts. Parmi les médicaments consommés dans l'année précédant l'inclusion, la méthadone est retrouvée comme associée à ce risque. Les patients qui augmentent les doses de prégabaline le font dès les premiers mois de traitement ; plus de la moitié des patients débutant un traitement par prégabaline ne reçoit qu'une seule délivrance du médicament.

Les données du suivi d'addictovigilance de LYRICA et ses génériques met en évidence deux types de signaux²⁷ : un détournement des prescriptions avec des falsifications d'ordonnance et des cas de nomadisme médical et/ou pharmaceutique ; une augmentation de l'utilisation de la prégabaline au sein de populations à risque (patients traités par des médicaments de substitution aux opiacés ou ayant des antécédents d'abus).

¹⁹ Ordonnances Suspectes, Indicateur d'Abus Possible

²⁰ Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

²¹ Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire

²² Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance—CT022013023 - Compte rendu Séance du 11 juillet 2013.

²³ Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance—CT022014053 - Compte rendu Séance du 18 novembre 2014.

²⁴ Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

²⁵ EGB : échantillon au 1/97ème de la population française issu des données du Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie (SNIIRAM)

²⁶ Comité technique des Centres d'Evaluation et d'Information de la Pharmacodépendance—CT022015033 - Compte rendu Séance du 28 mai 2015.

²⁷ ANSM - Point d'information 30/06/2016

04.4 Stratégie thérapeutique

4.4.1 Epilepsie, douleurs neuropathiques

Les données acquises de la science dans l'épilepsie²⁸ et les douleurs neuropathiques^{29,30,31} et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 11 avril 2012, la place de LYRICA dans la stratégie thérapeutique de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques n'a pas été modifiée.

4.4.2 Troubles anxieux généralisés

Les données acquises de la science dans le trouble anxieux généralisé³² et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte.

Dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé, la psychoéducation associant explication sur les symptômes, réassurance et information sur la pathologie est centrale. Des règles hygiéno-diététiques simples doivent être expliquées au patient. Une information sur les risques de dépendance liée à l'usage prolongé des benzodiazépines en auto-médication doit être donnée. Les thérapies cognitivo-comportementales doivent être privilégiées. Les thérapies psychanalytiques peuvent être envisagées.

Le recours à un traitement médicamenteux au long cours peut se justifier dans les formes sévères et invalidantes notamment lorsque les mesures précédentes n'ont pas été efficaces ou applicables. Le traitement psychopharmacologique principal repose sur l'utilisation des antidépresseurs avec en première intention les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Les anxiolytiques peuvent également être utilisés de manière ponctuelle et bien limitée dans le temps (maximum 12 semaines) en cas de manifestations anxieuses intenses et invalidantes.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

5.1.1 Epilepsie

► Les crises épileptiques sont des symptômes d'affections très hétérogènes. La répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut avoir des conséquences graves selon les circonstances de leur survenue et entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

► LYRICA est un traitement symptomatique indiqué en association aux autres antiépileptiques dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire.

► L'efficacité et les effets indésirables sont dose-dépendants et le rapport efficacité/effets indésirables de LYRICA est important.

²⁸ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Pharmacological Update of Clinical Guideline [CG 137], January 2012.

²⁹ Martinez V et al. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Neurologies 2010, vol.13(N°124);16-31.

³⁰ NICE - The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings - Novembre 2013.

³¹ Attal N et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. European Journal of Neurology 2010,17:1113-23.

³² Référentiel de psychiatrie. Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie. 2014. Collège national des universitaires en psychiatrie. Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique.

- ▮ Dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'épilepsie, LYRICA constitue un traitement de troisième intention après échec de deux monothérapies successives.
- ▮ Il existe des alternatives médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYRICA reste important en association dans le traitement des crises d'épilepsie partielles.

5.1.2 Douleurs neuropathiques

- ▮ Les douleurs neuropathiques peuvent être d'étiologies multiples (diabète, zona, infections, accident vasculaire cérébral...) mais présentent des caractéristiques communes en termes de délai d'apparition, de topographie douloureuse, d'expression clinique. Les troubles subjectifs de la sensibilité (dysesthésies, paresthésies) et objectifs lors de la douleur provoquée (hyperpathie, hyper/hypoesthésie et allodynie) sont caractéristiques des douleurs neuropathiques. Ces douleurs peuvent survenir en l'absence de stimulation nociceptive et peuvent associer un fond douloureux permanent et la survenue d'accès paroxystiques. Elles peuvent être à l'origine d'une altération de la qualité de vie et leur retentissement (fatigue, anxiété, dépression) peut être important.
- ▮ LYRICA est un traitement symptomatique des douleurs neuropathiques périphériques et centrales.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables est modeste.
- ▮ LYRICA est un traitement de première intention.
- ▮ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYRICA reste important dans le traitement des douleurs neuropathiques.

5.1.3 Trouble anxieux généralisé

- ▮ Le trouble anxieux généralisé se caractérise par une anxiété et des soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
 - ▮ La prégabaline est un traitement à visée symptomatique du trouble anxieux généralisé.
 - ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de la prégabaline est modeste dans cette indication.
 - ▮ LYRICA est un traitement de troisième intention dans l'indication.
 - ▮ La prise en charge du trouble anxieux généralisé repose essentiellement sur la psychoéducation et la psychothérapie. Certains antidépresseurs sont indiqués dans le trouble anxieux généralisé.
- Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LYRICA est faible dans le traitement du trouble anxieux généralisé.**

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM déjà remboursables (traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales et en association dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, chez l'adulte).

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnements

La Commission rappelle que conformément à ses délibérations en date du 20 juillet 2005, elle recommande pour les traitements d'une durée d'un mois, une harmonisation de la taille des conditionnements à 30 jours de traitement.

► Portée de l'avis

Tenant compte des arguments ayant fondé ses conclusions, la Commission recommande que son avis s'applique :

- à la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités
- aux génériques de LYRICA, gélule

06 ANNEXE 1 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES CLINIQUES PUBLIÉES ÉVALUANT L'EFFICACITÉ DE LA PRÉGABALINE VERSUS PLACEBO DANS LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Tolérance - EI > 10%
Pande ¹ (2003)	TAG (DSM-IV) HAM-A ≥ 20 n=277 patients (262 analysés) Age moyen : 36 ans HAM-A moyen : 23	R, DA, GP, 4 semaines - prégabaline 150 mg/j - prégabaline 600 mg/j - lorazepam 6 mg/j - placebo	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A	Variation du score HAM-A : -9,24 sous prégabaline 150 * -10,25 sous prégabaline 600 * -11,96 sous lorazepam * -6,82 sous placebo Répondeurs : 31/68 (46%) sous prégabaline 600 *, 38/62 (61%) sous lorazepam *, 17/64 (27%) sous placebo	étourdissement 38,6% sous prégabaline 600, 5,8% sous placebo, 13,2% sous lorazepam ; somnolence 35,7%, 11,6%, 54,4% ; céphalées 21,4%, 13,0%, 8,8% ; bouche sèche 15,7%, 2,9%, 4,4% ; amblyopie 11,4%, 1,4%, 1,5% ; diarrhée 11,4%, 2,9%, 2,9% ; incoordination 11,4%, 2,9%, 19,1% ; pensées anormales 12,9%, 1,4%, 8,8% Arrêts de traitement : prégabaline 600 28,6% (pour EI 20%), placebo 27,5% (10,1%), lorazepam 41,2% (27,9%)
Feltner ² (2003)	TAG (DSM-IV) HAM-A ≥ 20 n=271 patients (260 analysés) Age moyen : 38 ans HAM-A moyen : 25	R, DA, GP, 4 semaines - prégabaline 150 mg/j - prégabaline 600 mg/j - lorazepam 6 mg/j - placebo	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A	Variation du score HAM-A : -10,89 sous prégabaline 150 -13,17 sous prégabaline 600 * -11,62 sous lorazepam * -9,27 sous placebo Répondeurs : 36/61 (59%) sous prégabaline 600, 35/64 (54,7%) sous lorazepam, 29/66 (43,9%) sous placebo	étourdissement 28,8% sous prégabaline 600, 7,5% sous placebo, 19,1% sous lorazepam ; somnolence 50%, 11,9%, 60,3% ; céphalées 18,2%, 9%, 7,4% ; bouche sèche 15,2%, 10,4%, 7,4% ; asthénie 1,5%, 6%, 10,3% ; nausées 6,1%, 7,5%, 16,2% Arrêts de traitement : prégabaline 600 30,3% (pour EI 19,7%), placebo 28,4% (6%), lorazepam 47,1% (35,3%)

R : randomisé, DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles, * p ≤ 0,05 (versus placebo)
HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety (14 items) - Echelle de sévérité de l'anxiété - score de 0 à 56

¹ Pande et al. Pregabalin in Generalized Anxiety Disorder: A Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry 2003;160(3):533-40.

² Feltner et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Fixed-Dose, Multicenter Study of Pregabalin in Patients With Generalized Anxiety Disorder. J Clin Psychopharmacol. 2003;23(3):240-9.

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Tolérance - EI > 10%
Rickel ¹ (2005)	TAG (DSM-IV) HAM-A ≥ 20 n=455 patients (434 analysés) Age moyen : 39 HAM-A moyen : 25	R, DA, GP, 4 semaines - prégabaline 300 mg/j - prégabaline 450 mg/j - prégabaline 600 mg/j - alprazolam 1,5 mg/j - placebo	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A CGI-I	Variation du score HAM-A : -12,25 sous prégabaline 300 * -11 sous prégabaline 450 * -11,79 sous prégabaline 600 * -10,91 sous alprazolam * -8,35 sous placebo Répondeurs : 61% *, 47%, et 53% * sous prégabaline, 43% sous alprazolam, 34% sous placebo CGI-I (1 ou 2) : 61%, 44%, 51% sous prégabaline, 45% sous alprazolam, 31% sous placebo	étourdissement 37%, 34% et 35% sous prégabaline 300, 450 et 600, 9% sous placebo, 15% sous alprazolam ; somnolence 35%, 36%, 37%, 15%, 42% ; bouche sèche 18%, 16%, 21%, 8%, 4% ; incoordination 4%, 11%, 15%, 0%, 3% ; asthénie 7%, 10%, 7%, 2%, 13% ; nausées 10%, 13%, 10%, 10%, 9% ; infection 10%, 14%, 15%, 9%, 8% Arrêts de traitement : prégabaline 11%, 20%, 26%, placebo 29%, alprazolam 27%
Pohl ² (2005)	TAG (DSM-IV) HAM-A ≥ 20 n=344 patients (341 analysés) HAM-A moyen : 25,5	R, DA, GP, 6 semaines - prégabaline 200 mg/j - prégabaline 400 mg/j - prégabaline 450 mg/j - placebo	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A CGI-I	Variation du score HAM-A : -12,4 prégabaline 200 mg/j * -12,9 prégabaline 400 mg/j * -12,4 prégabaline 450 mg/j * -9,3 placebo Répondeurs : 56% *, 55% *, 53% * sous prégabaline, 34% sous placebo CGI-I (1 ou 2) : 56%, 55%, 59% sous prégabaline, 34% sous placebo	étourdissement 35%, 49%, 42% sous prégabaline 200, 400 et 450, 15% sous placebo ; somnolence 31%, 37%, 24%, 13% ; bouche sèche 24%, 27%, 17%, 10% ; euphorie 10%, 10%, 15%, 1% ; incoordination 4%, 16%, 14%, 2% ; vision trouble 6%, 11%, 14%, 3% ; incoordination 4%, 16%, 14%, 2% ; flatulence 10%, 2%, 13%, 2% ; infection 17%, 12%, 10%, 7% ; pensées anormales 8%, 13%, 6%, 2% Arrêts de traitement : prégabaline 29%, 28%, 25%, placebo 29%

R : randomisé, DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles, * p ≤ 0,05 (versus placebo)

HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety (14 items) - Echelle de sévérité de l'anxiété - score de 0 à 56

CGI-I : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7, 4 représente le degré moyen CGI-I

¹ [Rickels K, Pollack MH, Feltner DE](#) et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(9):1022-30.

² [Pohl RB, Feltner DE, Fieve RR](#) et al. Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. J Clin Psychopharmacol. 2005;25(2):151-8.

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Tolérance - EI > 10%
Montgomery ¹ (2008)	TAG (DSM-IV) HAM-A ≥ 20 n=273 patients (266 analysés) Age moyen : 72 HAM-A moyen : 26 ans	R, DA, GP, 8 semaines - prégabaline dose flexible 150-600 mg/j - placebo Dose moyenne : 270 mg/j	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A	Variation du score HAM-A : -12,8 sous prégabaline * -10,7 sous placebo Répondeurs : 53% sous prégabaline, 41% sous placebo	étourdissement 20,3% sous prégabaline 11,5% sous placebo ; sommolence 13%, 7,3% ; céphalées 10,2%, 8,3% Arrêts de traitement : prégabaline 24,9%, placebo 28,1%
Feltner ² (2008)	TAG (DSM-IV), MINI HAM-A ≥ 20 n=339 patients (338 analysés) Age moyen : 39 HAM-A moyen : 25	R, DA, GP, 24 semaines Sélection des patients répondeurs, période de pré-inclusion de 8 semaines sous prégabaline 450 mg/j (n=624) <u>Patients répondeurs</u> : HAM-A ≤ 11 et 50% réduction du score HAM-A initial (54%) - prégabaline 450 mg/j (168) - placebo (170)	Délai de réapparition des symptômes	Analyse de Kaplan Meier : Réapparition des symptômes pour 25% des patients : à J14 sous placebo, à J25 sous prégabaline A 6 mois, réapparition des symptômes chez 42% des patients sous prégabaline, 65% sous placebo	étourdissement (pré-inclusion 29,3%), 4,2% sous prégabaline, 2,9% sous placebo ; sommolence (31,9%), 6%, 0% ; bouche sèche (16,8%), 3,6%, 1,2% ; céphalées (13,5%), 10,1%, 11,2% ; trouble de la pensée (10,3%), 1,8%, 0% ; euphorie (16,7%), 0%, 0% ; gain de poids (13,9%), 4,8%, 0% ; incoordination (12,3%), 1,2%, 0% ; trouble de la pensée (10,3%), 1,8%, 0% ; infection (12,3%), 14,9%, 11,2% Arrêts de traitement : 36,3% prégabaline, 22,4% placebo

R : randomisé, DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles, * p ≤ 0,05 (versus placebo)

HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety (14 items) - Echelle de sévérité de l'anxiété - score de 0 à 56

MINI : Mini-international Neuropsychiatric Interview

Réapparition des symptômes : HAM-A ≥ 20 et MINI, CGI-I (6 ou 7) et MINI ou aggravation des symptômes nécessitant une intervention immédiate

¹ Montgomery et al. Efficacy and safety of pregabalin in elderly people with generalised anxiety disorder. Br J Psychiatry. 2008; 193 (5):389-94.

² Feltner et al. Long-term efficacy of pregabalin in generalized anxiety disorder. In Clin Psychopharmacol. 2008;23(1):18-28.

Étude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité (ITT)	Tolérance - EI > 10%
Montgomery ³⁹ (2006)	TAG (DSM-IV), MINI HAM-A ≥ 20 n=426 patients (421 analysés) Age moyen : 44 HAM-A moyen : 26,5	R, DA, GP, 6 semaines - prégabaline 400 mg/j - prégabaline 600 mg/j - venlafaxine 75 mg/j - placebo	Variation moyenne du score d'Hamilton Répondeurs : 50% réduction du score HAM-A CGI-I	Variation du score HAM-A : -14,7 prégabaline 400 mg/j * -14,1 prégabaline 600 mg/j * -14,1 venlafaxine * -11,6 placebo Répondeurs : 61% *, 58% sous prégabaline, 62%* sous venlafaxine, 45% sous placebo CGI-I (1 ou 2) : 56%, 59% sous prégabaline, 61% sous venlafaxine, 42% sous placebo	étourdissement 22,7%, 26,4% sous prégabaline 400 et 600, 6,9% sous placebo, 12,4% sous venlafaxine ; sommolence 13,4%, 13,6%, 3%, 3,5% ; nausées 9,3%, 12,7%, 7,9%, 27,4% ; céphalées 7,2%, 8,2%, 12,9%, 8,8% ; asthénie 5,2%, 3,6%, 5,9%, 12,4% Arrêts de traitement : prégabaline 16%, 26%, venlafaxine 30%, placebo 20%
Kasper ⁴⁰ (2009)	TAG (DSM-IV), MINI HAM-A ≥ 20 n=374 patients analysés Age moyen : 41 HAM-A moyen : 27	R, DA, GP, 6 semaines - prégabaline 300-600 mg/j - venlafaxine LP 75-225 mg/j - placebo Dose moyenne : prégabaline 424 mg/j venlafaxine LP 155 mg/j	Variation moyenne du score d'Hamilton CGI-I	Variation du score HAM-A : -14,5 sous prégabaline* -12 sous venlafaxine LP -11,7 sous placebo Répondeurs : 59% * sous prégabaline, 44% sous venlafaxine LP, 46% sous placebo Variation du score CGI-I : 2,3 sous prégabaline, 2,5 sous venlafaxine LP, 2,7 sous placebo	étourdissement 20,7% sous prégabaline, 6,3% sous placebo, 9,6% sous venlafaxine LP ; nausées 12,4%, 8,6%, 25,6% ; bouche sèche 10,7%, 3,9%, 12% ; céphalées 17,4%, 11,7%, 16% ; fatigue 9,9%, 3,9%, 12,8% ; vertige 13,2%, 3,1%, 8% Arrêts de traitement : prégabaline 27,3%, venlafaxine LP 32,8%, placebo 27,3%

R : randomisé, DA : double-aveugle, GP : groupes parallèles, * p ≤ 0,05 (versus placebo)
HAM-A : Hamilton Rating Scale for Anxiety (14 items) - Echelle de sévérité de l'anxiété - score de 0 à 56
MINI : Mini-international Neuropsychiatric Interview
CGI : Clinical Global Impression-Amélioration globale - score 1 à 7, 4 représente le degré moyen CGI-I

³⁹ Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL et al. [Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine.](#) J Clin Psychiatry. 2006;67(5):771-82.

⁴⁰ Kasper S. et al. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: result of a double blind, placebo control 8-week trial. International Clinical Psychopharmacology 2009;24:87-96.

07 ANNEXE 2 : MODIFICATION DU RCP

Modifications des RCP de LYRICA communes à toutes les spécialités, notifiées depuis le 17 juin 2011

RCP du 24 juin 2015

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE (formes gélules)

Chaque gélule contient x mg de prégabaline.

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule contient également y mg de lactose monohydraté.

Pour ~~tous les~~ la liste complète des excipients, voir 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 Effets sur 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 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, [suggérant une dépendance physique](#). Le patient doit en être informé en début de traitement.

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

Concernant l'interruption d'un traitement prolongé par la prégabaline, ~~il n'y a pas de données sur l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage suivant la durée d'utilisation et la dose de prégabaline.~~ 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~~ effets indésirables en général, [les des réactions](#) effets indésirables touchant le système nerveux central et [de](#) la somnolence en particulier, ~~ont~~ a 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 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).

Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance

Des cas de [mésusage](#), d'[abus médicamenteux](#) et de [dépendance](#) ont été rapportés. Une précaution doit être prise chez les patients avec des antécédents de toxicomanie. Les symptômes de [mésusage](#), d'[abus](#) ou de [dépendance](#) à la ~~de~~ prégabaline doivent être surveillés chez ces patients ([développement de tolérance](#), [augmentation de dose](#), [comportement de recherche de médicament](#) ont été rapportés).

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.

Ethanol, lorazepam, oxycodone

Médicaments affectant le système nerveux central

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 système nerveux central (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.

Les études effectuées chez l'animal ont montré mis en évidence 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.~~

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

Fertilité

[...]

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 indésirables 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 2 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 effets~~ effets indésirables en général, ~~les des réactions effets~~ indésirables touchant le SNC et de la somnolence en particulier, ~~ont~~ a été accrues (voir rubrique 4.4).

Les ~~réactions effets~~ supplémentaires rapportées après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique ~~avec une Fréquence indéterminée.~~

Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline

Classe de systèmes

d'organes

Effets indésirables

Infections et infestations

~~Peu~~ Fréquent

Nasopharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent ~~Rare~~

Neutropénie

Affections du système immunitaire

~~Fréquence indéterminée~~

~~Hypersensibilité, œdème de Quincke,~~

~~réaction allergique~~

Peu fréquent

~~Hypersensibilité~~

Rare

~~Oedème de Quincke, réaction allergique~~

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent

Augmentation de l'appétit

Peu fréquent

Anorexie, hypoglycémie

Affections psychiatriques

Fréquent

Humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido,

Peu fréquent

Hallucinations, ~~attaques crises~~ de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, ~~exaltation, agression~~, 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, ~~céphalées~~

Fréquent Ataxie, troubles de la coordination, tremblements, dysarthrie, [amnésie](#), troubles de la mémoire, troubles de l'attention, paresthésies, [hypoesthésie](#), sédation, troubles de l'équilibre, léthargie, [céphalées](#)

Peu fréquent Syncope, stupeur, myoclonie, [perte de connaissance](#), hyperactivité psychomotrice, [agueusie](#), dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, [altération de la fonction mentale](#), trouble du langage, hyporéflexie, [hypoesthésie](#), [amnésie](#), hyperesthésie, sensation de brûlure, [agueusie](#), [malaise](#)

Rare [Convulsions](#), parosmie, hypokinésie, dysgraphie

[Fréquence indéterminée](#) [Perte de connaissance, altération de la fonction mentale, convulsions, malaise](#)

Affections oculaires

Fréquent Vision trouble, dipopie

Peu fréquent [Perte de la vision périphérique](#), troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, fatigue visuelle, [photopsie](#), sécheresse oculaire, larmoiement, [irritation des yeux](#)

Rare [Perte de la vision périphérique](#) [Perte de la vue, kératite](#), oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, [photopsie, irritation des yeux](#), mydriase, strabisme, halo visuel

[Fréquence indéterminée](#) [Perte de la vue, kératite](#)

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent Vertiges

Peu fréquent Hyperacousie

Affections cardiaques

Peu fréquent Tachycardie, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, [bradycardie sinusale](#), [insuffisance cardiaque congestive](#)

Rare [Allongement de l'intervalle QT](#), tachycardie sinusale, [bradycardie sinusale](#), arythmie sinusale

[Fréquence indéterminée](#) [Insuffisance cardiaque congestive, allongement de l'intervalle QT](#)

Affections vasculaires

Peu fréquent Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, [sensation de froid aux extrémités](#)

[Rare](#) [Sensation de froid aux extrémités](#)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent Dyspnée, épistaxis, toux, [congestion nasale](#), rhinite, [ronflement](#), sécheresse nasale

Rare [OEdème pulmonaire](#), sensation de constriction du pharynx, [épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflement](#)

[Fréquence indéterminée](#) [OEdème pulmonaire](#)

Affections gastro-intestinales

Fréquent Vomissements, [nausées](#), constipation, [diarrhée](#), flatulences, [distension abdominale](#), bouche sèche

Peu fréquent [Distension abdominale](#), Reflux gastro-oesophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale

Rare Ascite, pancréatite, [gonflement de la langue](#), dysphagie

[Fréquence indéterminée](#) [Gonflement de la langue, diarrhée, nausées](#)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent Eruption papuleuse, [urticaire](#), hyperhidrose, [prurit](#)

Rare [Syndrome de Stevens-Johnson](#), [Urticaire](#), sueurs froides

[Fréquence indéterminée](#) [Syndrome de Stevens-Johnson, prurit](#)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
Peu fréquent	Gonflements articulaires, crampes musculaires , arthralgie , dorsalgie , douleur des membres , myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales ,
rigidité musculaire	
Rare	Rhabdomyolyse, spasmes cervicaux , douleurs cervicales

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, rétention urinaire
Fréquence indéterminée	Rétention urinaire

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent	Troubles de l'érection
Peu fréquent	Dysfonction sexuelle, retard de l'éjaculation, dysménorrhée , douleur mammaire
Rare	Aménorrhée, écoulement mammaire, hypertrophie mammaire, douleur mammaire , dysménorrhée , gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent	OEdème périphérique, oedème, troubles de la marche, chutes , sensation d'ébriété, sensations anormales , fatigue
Peu fréquent	Chutes , OEdème généralisé, oedème de la face, oppression thoracique, douleur , fièvre , sensations anormales , soif, frissons, asthénie
Rare	OEdème généralisé , hyperthermie ,
Fréquence indéterminée	Oedème de la face

Investigations

Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la glycémie , diminution de la numération des plaquettes diminuée , augmentation de la créatininémie , diminution de la kaliémie , perte de poids
Rare	Diminution de la numération des globules blancs diminuée Glycémie augmentée , kaliémie 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, ~~suggérant une dépendance physique~~. 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. il n'y a pas de données sur l'incidence et la sévérité des symptômes de sevrage suivant la durée d'utilisation et la dose de prégabaline.~~

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans deux études pédiatriques (étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; étude de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Lors de surdosages allant jusqu'à 15 g, aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté.

Au cours de la commercialisation, les effets indésirables les 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 (voir [rubrique 4.2 Tableau 1](#)).

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

[...]

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.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la prégabaline n'ont pas été établies dans le traitement en association de l'épilepsie chez les patients pédiatriques de moins de 12 ans et chez les adolescents. Les événements indésirables observés lors d'une étude pharmacocinétique et de tolérance qui incluait des patients âgés de 3 mois à 16 ans (n = 65) étaient similaires à ceux observés chez l'adulte. Les résultats d'une étude de sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an menée auprès de 54 patients pédiatriques épileptiques âgés de 3 mois à 16 ans montrent que les événements indésirables de fièvre et d'infections des voies aériennes supérieures étaient observés plus fréquemment que dans les études chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Monothérapie (patients nouvellement diagnostiqués)

La prégabaline a été étudiée lors d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 56 semaines à la posologie 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.

[...]

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

[...]

Pharmacocinétique dans des populations particulières

[...]

Population pédiatrique

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

Après administration orale de prégabaline chez des patients pédiatriques à jeun, le temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique était en général similaire dans toutes les tranches d'âge. Ce pic était atteint entre 0,5 et 2 heures après administration de la dose.

Les paramètres de C_{max} et d'ASC de la prégabaline augmentaient de manière linéaire par rapport à l'augmentation de la dose dans chaque tranche d'âge. L'ASC était inférieure de 30 % chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une plus forte clairance ajustée sur le poids corporel, de 43 %, chez ces patients par comparaison aux patients dont le poids était ≥ 30 kg.

La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ chez les patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 6 ans et de 4 à 6 heures à partir de l'âge de 7 ans.

L'analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que le poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces corrélations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes. La pharmacocinétique de la prégabaline n'a pas été étudiée chez les patients de moins de 3 mois (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.1).

[...]

Mères allaitantes

La pharmacocinétique a été évaluée chez 10 femmes allaitantes recevant 150 mg de prégabaline toutes les 12 heures (300 mg par jour), et cela au moins 12 semaines après l'accouchement. L'allaitement n'a eu que peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. A l'état d'équilibre, la prégabaline a été excrétée dans le lait maternel à des concentrations moyennes égales à environ 76 % des concentrations plasmatiques maternelles. La quantité ingérée par le nourrisson *via* le lait maternel (en supposant une consommation de lait moyenne de 150 ml/kg/j) d'une mère recevant 300 mg/j ou la dose maximale de 600 mg/j a été estimée respectivement à 0,31 ou 0,62 mg/kg/j. Ces quantités correspondent à environ 7 % de la dose maternelle quotidienne totale rapportée au poids (mg/kg).

Modifications du RCP de LYRICA solution buvable

RCP du 24 juin 2015

2- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 20 mg de prégabaline.

Excipient(s) à effet notoire:

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Modifications du RCP de LYRICA 75 mg gélules

RCP du 24 juin 2015

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes ~~thermoformées~~ en PVC/Aluminium contenant 14, 56, 70, 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.