ANSM - Mis à jour le : 31/01/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PREGABALINE TEVA SANTE 300 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Prégabaline..... 300 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélule de gélatine opaque, de taille 0, de longueur totale 21,7 mm ± 0,3 mm composée d'une tête de couleur rose et d'un corps de couleur ivoire portant la mention « 300 » imprimée en noir, contenant une poudre granulée de couleur blanc à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Douleurs neuropathiques

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

Épilepsie

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

Trouble anxieux généralisé

PREGABALINE TEVA SANTE 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 trois prises.

En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Trouble anxieux généralisé

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

Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. En fonction de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. Après un délai supplémentaire d'une semaine, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine.

Interruption du traitement par la prégabaline

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

Insuffisance rénale

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

La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2), chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}), comme indiqué dans le tableau 1, calculée selon la formule suivante :

Cl_{cr} (ml/min) = [(1,23 x [140 - âge (années)] x poids (kg))/créatinine sérique (µmol/l)] (x 0,85 pour les femmes)

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50 % du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale.

En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures (voir tableau 1).

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

Clairance de la créatinine (Cl_{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*	Schéma posologique

	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
? 60	150	600	BID ou TID
? 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

Insuffisance hépatique

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

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de la prégabaline chez les enfants âgés de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n’ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation posologique ne peut être établie.

Sujet âgé

En raison d'une diminution de la fonction rénale, une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Mode d’administration

PREGABALINE TEVA SANTE peut être pris au moment ou en dehors des repas.

PREGABALINE TEVA SANTE est administré uniquement par voie orale.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Patients diabétiques

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Réactions indésirables cutanées graves

De rares cas de réactions indésirables cutanées graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatales, ont été signalés dans le cadre d'un traitement par prégabaline. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, la prégabaline doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé (le cas échéant).

Etourdissements, 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.

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.

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

Dépression respiratoire

Des cas de dépression respiratoire sévère ont été rapportés en lien avec l'utilisation de la prégabaline. Les patients dont la fonction respiratoire est altérée ou atteints d'une affection respiratoire ou d'une maladie neurologique, d'insuffisance rénale, ou utilisant en association des médicaments dépresseurs du système nerveux central ainsi que les personnes âgées peuvent être plus à risque de présenter cet effet indésirable grave. Une adaptation de la posologie peut être nécessaire pour ces patients (voir rubrique 4.2).

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. Des cas d'idées et de comportement suicidaires ont été observés chez des patients traités par prégabaline après commercialisation (voir rubrique 4.8). Une étude épidémiologique où chaque patient est son propre témoin (comparant les périodes de traitement et les périodes sans traitement chez un même individu) a mis en évidence un risque augmenté de décès par suicide et d'apparition de comportement suicidaire chez les patients traités par prégabaline.

Il convient de conseiller aux patients (et aux aidants) de consulter un médecin cas d'apparition de signes de comportement suicidaire ou d'idées suicidaires. Les patients doivent être surveillés pour détecter d'éventuels signes d'idées et de comportement suicidaires, et un traitement adapté doit être envisagé. L'arrêt du traitement par prégabaline doit être envisagé en cas d'idées et de comportement suicidaires.

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).

Utilisation concomitante avec des opioïdes

La prudence est requise lors de la prescription concomitante de prégabaline avec des opioïdes en raison du risque de dépression du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.5).

Au cours d'une étude cas-témoins menée auprès d'utilisateurs d'opioïdes, les patients qui prenaient de la prégabaline conjointement avec un opioïde présentaient un risque accru de décès lié aux opioïdes par rapport à ceux qui prenaient uniquement un opioïde (odds ratio ajusté [ORa], 1,68 [IC à 95 %, 1,19– 2,36]). Ce risque accru a été observé à des doses faibles de prégabaline (? 300 mg, ORa 1,52 [IC à 95 %, 1,04– 2,22]), et avec une tendance à l'augmentation du risque à des doses plus élevées de prégabaline (> 300 mg, ORa 2,51 [IC à 95 %, 1,24– 5,06]).

Mésusage, abus médicamenteux ou dépendance

La prégabaline peut entraîner une dépendance au médicament, pouvant survenir aux doses thérapeutiques. Des cas d'abus et de mésusage ont été rapportés. Les patients ayant des antécédents de dépendance à des substances peuvent présenter un risque accru de mésusage, d'abus et de dépendance à la prégabaline, et la prégabaline doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Avant de prescrire de la prégabaline, le risque de mésusage, d'abus ou de dépendance chez le patient doit être évalué attentivement.

Les patients traités par prégabaline doivent être surveillés afin de détecter la survenue de signes et symptômes de mésusage, d'abus ou de dépendance à la prégabaline, tels que le développement d'une tolérance, une augmentation de dose et un comportement de recherche de médicament.

Symptômes de sevrage

Après l'arrêt d'un traitement à court ou à long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés. Les symptômes suivants ont été rapportés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, idées suicidaires, douleurs, convulsions, hyperhidrose et étourdissements. L'apparition de symptômes de sevrage après l'arrêt de la prégabaline peut indiquer une dépendance au médicament (voir rubrique 4.8). Le patient doit en être informé au début du traitement. Si la prégabaline doit être arrêtée, il est recommandé de le faire progressivement sur une période minimale de 1 semaine, indépendamment de l'indication (voir rubrique 4.2).

Les convulsions, notamment les états de mal épileptiques et les crises tonico-cloniques généralisées, peuvent apparaître pendant ou peu après l'arrêt du traitement par la prégabaline.

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

Encéphalopathie

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

Femmes en âge de procréer/Contraception

L'utilisation de prégabaline au cours du premier trimestre de la grossesse peut entraîner des malformations congénitales majeures chez l'enfant à naître. La prégabaline ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur les risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

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

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

Etudes *in vivo* et analyse pharmacocinétique de population

Par conséquent, aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée dans les études *in vivo* entre la prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou l'éthanol. Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.

Contraceptifs oraux, noréthistérone et/ou éthinylestradiol

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

Médicaments affectant le système nerveux central

La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Des notifications d'insuffisance respiratoire, de coma et de décès ont été rapportées après commercialisation chez des patients sous prégabaline et opioïdes et/ou autres médicaments dépresseurs 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.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Il a été démontré que la prégabaline traversait le placenta chez le rat (voir rubrique 5.2). La prégabaline pourrait traverser le placenta humain.

Malformations congénitales majeures

Les données d’une étude observationnelle réalisée dans les pays nordiques portant sur plus de 2700 grossesses exposées à la prégabaline au cours du premier trimestre ont révélé une prévalence plus élevée de malformations congénitales majeures (MCM) dans la population pédiatrique (vivante ou mort-née) exposée à la prégabaline par rapport à la population non exposée (5,9 % contre 4,1 %).

Le risque de MCM dans la population pédiatrique exposée à la prégabaline au cours du premier trimestre était légèrement plus élevé que dans la population non exposée (rapport de prévalence ajusté et intervalle de confiance à 95 % : 1,14 [0,96– 1,35]), et que dans la population exposée à la lamotrigine (1,29 [1,01– 1,65]) ou à la duloxétine (1,39 [1,07– 1,82]).

Les analyses sur les malformations spécifiques ont révélé des risques plus élevés pour les malformations du système nerveux, de l’œil, du visage (fentes orofaciales), les malformations urinaires et les malformations génitales, mais les effectifs étaient faibles et les estimations imprécises.

PREGABALINE TEVA SANTE 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

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

Fertilité

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

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

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

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

PREGABALINE TEVA SANTE peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. PREGABALINE TEVA SANTE peut induire des étourdissements et une somnolence et peut donc avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Il est donc conseillé aux patients de ne pas conduire, de ne pas utiliser de machines complexes ni d'entreprendre d'autres activités potentiellement dangereuses, avant d'avoir évalué l'impact éventuel de ce médicament sur leur capacité à effectuer ces activités.

4.8. Effets indésirables

Le programme d'évaluation clinique de la prégabaline a été mené chez plus de 8 900 patients exposés à la prégabaline, plus de 5 600 d'entre eux l'ayant été dans le cadre d'essais en double aveugle contrôlés contre placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les étourdissements et la somnolence. Ces effets 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 (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

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

Une augmentation de l'incidence des effets indésirables en général, des effets indésirables touchant le système nerveux central et, plus particulièrement de la somnolence, a été constatée dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales dues à une lésion de la moelle épinière (voir rubrique 4.4).

Les effets supplémentaires rapportés après commercialisation figurent dans la liste ci-dessous en italique.

Tableau 2. Effets indésirables de la prégabaline

Classes de systèmes d'organes	**Effets indésirables**
Infections et infestations	
Fréquent	Nasopharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	*Hypersensibilité*
Rare	*Œdème 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, crises de panique, nervosité, agitation, dépression, humeur dépressive, exaltation, *agressivité,* humeur changeante, dépersonnalisation, difficulté à trouver ses mots, rêves anormaux, augmentation de la libido, anorgasmie, apathie
Rare	Désinhibition, comportement suicidaire, idées suicidaires
Fréquence indéterminée	Dépendance au médicament
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Etourdissements, somnolence, céphalées

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
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
Peu fréquent	Syncope, stupeur, myoclonie, *perte de connaissance,* hyperactivité psychomotrice, dyskinésie, vertiges de position, tremblement intentionnel, nystagmus, trouble cognitif, *altération de la fonction mentale,* trouble de la parole, hyporéflexie, hyperesthésie, sensation de brûlure, agueusie, *malaise*
Rare	*Convulsions,* parosmie, hypokinésie, dysgraphie, syndrome parkinsonien
Affections oculaires	
Fréquent	Vision trouble, diplopie
Peu fréquent	Perte de la vision périphérique, troubles visuels, gonflement des yeux, anomalies du champ visuel, diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, asthénopie, photopsie, sécheresse oculaire, larmoiement, irritation des yeux
Rare	*Perte de la vue, kératite,* oscillopsie, altération de la vision stéréoscopique, mydriase, strabisme, halo visuel
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, arythmie sinusale
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension, hypertension, bouffées de chaleur, bouffées vasomotrices, sensation de froid aux extrémités
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale, rhinite, ronflements, sécheresse nasale
Rare	*Œdème pulmonaire,* sensation de gorge serrée

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Fréquence indéterminée	*Dépression respiratoire*
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Vomissements, *nausées,* constipation, *diarrhée,* flatulences, distension abdominale, bouche sèche
Peu fréquent	Reflux gastro-œsophagien, sialorrhée, hypoesthésie orale
Rare	Ascite, pancréatite, *gonflement de la langue,* dysphagie
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Augmentation des enzymes hépatiques*
Rare	Ictère
Très rare	Insuffisance hépatique, hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption papuleuse, urticaire, hyperhidrose, *prurit*
Rare	*Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson,* sueurs froides
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Crampes musculaires, arthralgie, dorsalgie, douleur des membres, spasmes cervicaux
Peu fréquent	Gonflements articulaires, myalgie, contractions musculaires, douleurs cervicales, rigidité musculaire
Rare	Rhabdomyolyse
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Incontinence urinaire, dysurie
Rare	Insuffisance rénale, oligurie, *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, *gynécomastie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Œdème périphérique, œdème, troubles de la marche, chutes, sensation d'ébriété, sensations anormales, fatigue
Peu fréquent	Œdème généralisé, *œdème de la face,* oppression thoracique, douleur, fièvre, soif, frissons, asthénie

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Investigations	
Fréquent	Prise de poids
Peu fréquent	Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine, augmentation de la glycémie, diminution de la numération des plaquettes, augmentation de la créatininémie, diminution de la kaliémie, perte de poids
Rare	Diminution de la numération des globules blancs

* augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Après l'arrêt d'un traitement à court ou long terme par la prégabaline, des symptômes de sevrage ont été observés. Les symptômes suivants ont été rapportés : insomnie, céphalées, nausées, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, convulsions, nervosité, dépression, idées suicidaires, douleurs, hyperhidrose et étourdissements. Ces symptômes peuvent indiquer une dépendance au médicament. 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité d'emploi de la prégabaline observé dans cinq études pédiatriques chez des patients présentant des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire (étude d'efficacité et de sécurité d'emploi pendant 12 semaines chez des patients âgés de 4 à 16 ans, n = 295 ; étude d'efficacité et de sécurité d'emploi pendant 14 jours chez des patients âgés de 1 mois à moins de 4 ans, n = 175 ; étude de pharmacocinétique et de tolérance, n = 65 ; et deux études de suivi de la sécurité d'emploi en ouvert pendant 1 an, n = 54 et n = 431) était similaire à celui observé dans les études menées chez les patients adultes épileptiques. Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude de 12 semaines avec le traitement par prégabaline ont été : somnolence, fièvre, infection des voies aériennes supérieures, augmentation de l'appétit, prise de poids et nasopharyngite. Les événements indésirables les plus fréquemment observés au cours de l'étude de 14 jours avec le traitement par prégabaline ont été : somnolence, infection des voies aériennes supérieures et fièvre (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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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 crises convulsives ont également été rapportées.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Analgésiques, Autres analgésiques et antipyrétiques, code ATC : N02BF02.

La substance active, la 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 ?$_2$-?) 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.

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

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 (TID) prises par jour. 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) présentant des crises épileptiques partielles étaient similaires à ceux observés chez l’adulte. Les résultats d’une étude menée *versus* placebo pendant 12 semaines auprès de 295 patients pédiatriques âgés de 4 à 16 ans et d’une étude menée *versus* placebo pendant 14 jours auprès de 175 patients pédiatriques âgés de 1 mois à moins de 4 ans portant sur l’évaluation de l’efficacité et de la sécurité d’emploi de la prégabaline comme traitement adjuvant des crises épileptiques partielles et de deux études de sécurité d’emploi en ouvert pendant 1 an menées auprès de 54 et 431 patients pédiatriques épileptiques respectivement, 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 les patients adultes épileptiques (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2).

Dans le cadre d’une étude contrôlée contre placebo pendant 12 semaines, des sujets pédiatriques (âgés de 4 à 16 ans) se sont vu attribuer la prégabaline à la posologie de 2,5 mg/kg/jour (150 mg/jour au maximum), la prégabaline à la posologie de 10 mg/kg/jour (600 mg/jour au maximum), ou le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté une réduction de survenue de crises épileptiques partielles d’au moins 50 % par rapport à l’inclusion était de 40,6 % des sujets traités par la prégabaline à la posologie de 10 mg/kg/jour (p = 0,0068 *versus* placebo), 29,1 % des sujets traités par prégabaline à la posologie de 2,5 mg/kg/jour (p = 0,2600 *versus* placebo) et 22,6 % de ceux recevant le placebo.

Dans le cadre d’une étude contrôlée contre placebo pendant 14 jours, des sujets pédiatriques (âgés de 1 mois à moins de 4 ans) se sont vu attribuer la prégabaline à la posologie de 7 mg/kg/jour, la prégabaline à la posologie de 14 mg/kg/jour ou le placebo. Les fréquences médianes des crises épileptiques sur 24 heures étaient, respectivement, à l’inclusion et à la visite finale, de 4,7 et 3,8 pour la prégabaline 7 mg/kg/jour, 5,4 et 1,4 pour la prégabaline 14 mg/kg/jour et 2,9 et 2,3 pour le placebo. La prégabaline 14 mg/kg/jour a réduit significativement la fréquence transformée logarithmiquement des crises épileptiques partielles par rapport au placebo (p = 0,0223) ; la prégabaline 7 mg/kg/jour n’a pas montré d’amélioration par rapport au placebo.

Dans une étude contrôlée versus placebo de 12 semaines, 219 sujets (âgés de 5 à 65 ans, dont 66 âgés de 5 à 16 ans) présentant des crises généralisées tonico-cloniques primaires (CTCG), ont reçu comme traitement adjuvant de la prégabaline à la posologie de 5 mg/kg/jour (300 mg/jour au maximum), ou à la posologie de 10 mg/kg/jour (600 mg/jour au maximum) ou le placebo. Le pourcentage de sujets ayant présenté une réduction d’au moins 50 % du nombre de crises CTCG était respectivement de 41,3 %, 38,9 % et 41,7 % pour la prégabaline 5 mg/kg/jour, la prégabaline 10 mg/kg/jour et le placebo.

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 sur la base du critère d'absence de crise pendant 6 mois. La prégabaline et la lamotrigine avaient des profils de sécurité similaires et étaient bien tolérés.

Trouble anxieux généralisé

La prégabaline a été étudiée au cours de 6 essais contrôlés d'une durée de 4 à 6 semaines, d'une étude de 8 semaines chez des sujets âgés, et d'une étude de prévention des rechutes à long terme comportant une phase de prévention en double aveugle d'une durée de 6 mois.

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

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

Dans les essais cliniques contrôlés, une proportion plus importante de patients traités par la prégabaline que de patients sous placebo a signalé une vision trouble qui a disparu dans la majorité des cas malgré la poursuite du traitement.

Des examens ophtalmologiques (y compris mesure de l'acuité visuelle, champ visuel standard et examen du fond d'œil avec dilatation) ont été réalisés chez plus de 3 600 patients dans le cadre des essais cliniques contrôlés. Chez ces patients, 6,5 % de ceux traités par la prégabaline et 4,8 % de ceux traités par le placebo ont présenté une baisse d'acuité visuelle. Des modifications du champ visuel ont été mises en évidence chez 12,4 % des patients sous prégabaline et 11,7 % des patients recevant le placebo. Des anomalies du fond d'œil ont été observées dans 1,7 % des cas au sein du groupe prégabaline et 2,1 % dans le groupe placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Absorption

La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les pics plasmatiques apparaissant dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est estimée comme étant ? 90 % et est indépendante de la dose.

Après administration répétée du produit, l'état d'équilibre est atteint dans un délai de 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline diminue lorsque le médicament est administré avec des aliments, entraînant une diminution de la C_{max} d'environ 25-30 % et un retard du T_{max} d'environ 2,5 heures. Toutefois, l'administration de la prégabaline au cours du repas n'entraîne pas d'effet cliniquement significatif sur son taux d'absorption.

Distribution

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

Linéarité/non-linéarité

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

Sexe

Les 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 %). Etant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principale, une réduction posologique chez les insuffisants rénaux et un complément de dose après hémodialyse s'avèrent nécessaires (voir rubrique 4.2, tableau 1).

Insuffisance hépatique

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

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).

Sujets âgés

La clairance de la prégabaline tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à la diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge (voir rubrique 4.2, tableau 1).

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).

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

Des études de carcinogénicité de deux ans ont été menées avec la prégabaline chez le rat et la souris. Aucune tumeur n'a été observée chez le rat lors d'expositions atteignant jusqu'à 24 fois l'exposition moyenne chez l'Homme correspondant à la dose clinique maximale recommandée de 600 mg/jour.

Chez la souris, aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée à des expositions similaires à l'exposition moyenne chez l'Homme, mais une augmentation de l'incidence des hémangiosarcomes a été observée à des expositions supérieures. Le mécanisme non génotoxique de la formation de tumeurs induite par la prégabaline chez la souris implique des modifications plaquettaires et une prolifération associée de cellules endothéliales. Ces modifications plaquettaires n'ont pas été retrouvées chez le rat ou chez l'Homme, sur la base des résultats des essais cliniques à court ou à long terme. Il n'y a aucune preuve suggérant qu'il existe un tel risque chez l'Homme.

Chez le rat jeune, les données de toxicité n'étaient pas qualitativement différentes de celles observées chez le rat adulte.

Les rats jeunes sont cependant plus sensibles. Aux doses thérapeutiques, des signes cliniques évidents d'hyperactivité du SNC et de bruxisme ainsi que des modifications de la croissance (suppression transitoire de la prise de poids) ont été observés. Des effets sur le cycle œstral ont été observés à des doses correspondant à 5 fois l'exposition thérapeutique chez l'Homme.

Une diminution de la réponse acoustique a été observée chez les rats jeunes 1 à 2 semaines après exposition à des doses plus de 2 fois supérieures à la dose thérapeutique humaine. Neuf semaines après exposition, cet effet n'était plus observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule

Mannitol, amidon de maïs prégélatinisé, talc.

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171), gélatine, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

Encre

Gomme laque, propylène glycol, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14, 56, 60, 84, 90, 100, 120 ou 168 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

14 x 1, 50 x 1, 56 x 1, 84 x 1, 100 x 1, 168 x 1 ou 200 x 1 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium).

200 gélules en flacon en PEHD avec bouchon en PP.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

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

- 34009 300 228 5 6 : 56 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 550 081 8 7 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 228 6 3 : 56 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium)
- 34009 550 081 9 4 : 100 gélules sous plaquettes prédécoupées unitaires (PVC/Aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Prescription limitée à 6 mois sur ordonnance sécurisée.