



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

5 juillet 2006

TEGRETOL 20 mg/ml, suspension buvable, flacon de 150 ml - cip 329 563-9

TEGRETOL 200 mg, comprimé sécable, B/50 - cip 310 354-5

TEGRETOL L.P. 200 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, B/30 - cip 331 487-4

TEGRETOL L.P. 400 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, B/30 - cip 329 843-1

NOVARTIS PHARMA SAS

Carbamézépine

liste II

Date des AMM :

TEGRETOL 200 mg, comprimé, sécable et TEGRETOL 20 mg/ml, suspension buvable : 03/03/1995, 15/02/2000, 09/07/2001 (extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"), 12/04/05

TEGRETOL L.P. 200 mg et 400 mg, comprimé, pelliculé sécable à libération prolongée : 29/12/1987, 09/07/2001 (extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"), 06/06/2005

Motif de la demande : Inscription Collectivités et Sécurité Sociale dans l'extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte"

Cet avis ne concerne pas l'indication "Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien".

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1. CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

1.1. Principe actif

Carbamazépine

1.2. Indications

Epilepsie

Chez l'adulte :

soit en monothérapie,
soit en association à un autre traitement antiépileptique :
Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.

Chez l'enfant :

soit en monothérapie ;
soit en association à un autre traitement antiépileptique :
Traitement des épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire ;
Traitement des épilepsies généralisées : crises tonico-cloniques.

Psychiatrie

Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium.
Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Douleur

Traitement des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien.
Traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte

1.3. Posologie

Posologie strictement individuelle selon la réponse clinique, à administrer en 2 ou 3 prises dans la journée.

Les comprimés de TEGRETOL 200 mg et 400 mg à libération prolongée sont sécables. Le choix du dosage sera fait en fonction de la posologie prescrite.

Epilepsie

La mise en place du traitement se fait de manière très progressive, par paliers de 2 à 5 jours, de façon à atteindre la dose optimale en deux semaines environ.

Chez l'adulte : 10 à 15 mg/kg/jour en moyenne, en 2 prises.
Chez l'enfant : 10 à 20 mg/kg/jour en moyenne, en 2 prises.

La forme comprimé n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).
La forme suspension buvable est plus adaptée chez l'enfant de moins de 6 ans.

Lorsque l'on substitue la carbamazépine à un autre antiépileptique, réduire graduellement la dose de ce dernier.

Une monothérapie antiépileptique est recommandée chaque fois que possible. Le traitement antiépileptique doit être administré quotidiennement et de façon prolongée, parfois indéfiniment. La prescription de carbamazépine nécessite une surveillance régulière. Toute modification posologique, toute substitution médicamenteuse doit s'effectuer très progressivement.

L'établissement de la dose optimale de carbamazépine peut être rendue plus aisée par le dosage plasmatique, en particulier en cas de polythérapie antiépileptique.

Psychiatrie

Prévention des rechutes dans le cadre des troubles bipolaires :
400 à 800 mg/j en 2 ou 3 prises.

Traitement des états d'excitation maniaques ou hypomaniaques :
600 à 1200 mg par jour, en 2 ou 3 prises.

Douleur

La posologie initiale est de 200 à 400 mg/jour, en 2 prises.
Augmenter les doses jusqu'à suppression de la douleur. Puis diminuer progressivement la dose jusqu'à la plus petite dose efficace.

2. MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (OMS, 1^{er} janvier 2006)

N	Système nerveux
N03	Antiépileptiques
N03A	Antiépileptiques
N03AF	Dérivés du carboxamide
N03AF01	Carbamazépine

2.2. Médicaments à même visée thérapeutique

Médicaments indiqués dans les douleurs neuropathiques de l'adulte

- imipramine - TOFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*)
- désipramine - PERTOFRAN (extension d'indication du 12.06.2001, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*), actuellement non commercialisé
- clomipramine - ANAFRANIL (extension d'indication du 12.06.2001, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*)

Médicament indiqué dans les douleurs neuropathiques périphériques de l'adulte

- prégabaline - LYRICA
- amitriptyline - LAROXYL (changement de libellé d'indication du 21.11.2005)

Médicaments indiqués dans un type particulier de neuropathie périphérique

- gabapentine - NEURONTIN : douleurs post-zostériennes
- phénytoïne - DI-HYDAN : névralgie du trijumeau.
- duloxétine - CYMBALTA : douleur neuropathique diabétique périphérique chez l'adulte (extension d'indication du 04.07.05, *non inscrit à ce jour dans l'extension d'indication*)

Analgésiques opioïdes

- Tramadol - spécialités indiquées dans le traitement des douleurs modérées à sévères.
- Analgésiques morphiniques

Anesthésiques locaux

3. ANALYSE DES DONNÉES DISPONIBLES

Le dossier fourni par la firme repose sur les données bibliographiques anciennes ayant évalué l'efficacité de la carbamazépine dans les douleurs neuropathiques (à l'exclusion des névralgies du trijumeau et du glossopharyngien) et sur des données issues de comparaisons indirectes permettant de situer l'efficacité des antidépresseurs et des anticonvulsivants dans les douleurs neuropathiques diabétiques et post-zostériennes.

3.1. Etudes comparatives versus placebo

Les études comparatives versus placebo publiées (cf. tableau 3) ont évalué l'efficacité de la carbamazépine à des posologies allant de 200 à 800 mg/j dans les douleurs neuropathiques diabétiques (2 études), post accident vasculaire cérébral (1 étude) et des douleurs neuropathiques d'origines très diverses (1 étude).

Ces études comportent des insuffisances méthodologiques : choix d'un schéma expérimental en essai croisé (souvent effectué sans période de sevrage intermédiaire), critères de sélection des patients imprécis (concernant notamment l'intensité des douleurs), critères d'évaluation non validés, brièveté de la durée d'évaluation du traitement. Ces insuffisances rendent les résultats de ces études difficilement interprétables.

L'étude randomisée la plus récente (Hark 2001) réalisée en cross-over versus placebo évalue l'efficacité de la carbamazépine pendant une période d'une semaine chez des patients présentant des neuropathies d'origine très diverses, prétraités par stimulation médullaire.

Il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 4 semaines.

3.2. Données issues de comparaisons indirectes

Les données comparatives indirectes ont été fournies à partir d'études randomisées versus placebo ayant évalué les traitements utilisés comme antalgiques dans les douleurs neuropathiques : antidépresseurs tricycliques (clomipramine, imipramine, désipramine, maprotiline et amitriptyline), antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne, gabapentine)^{1,2}. Les douleurs neuropathiques les plus étudiées ont été celles observées au cours du diabète et des algies post-zostériennes³.

Une recherche bibliographique systématique (Collins⁴) effectuée à l'aide de bases informatisées (PubMed et MedLine, EMBASE, CINAHL, Sigle, PubMed, The Cochrane Library, The Oxford Pain Relief Database) a porté sur les essais cliniques randomisés, double-aveugle, publiés entre 1984 et 1999, ayant comparé l'efficacité d'antidépresseurs ou d'anticonvulsivants à celle du placebo dans la neuropathie diabétique ou la neuropathie post-zostérienne de l'adulte.

Dans les douleurs neuropathiques diabétiques, douze études ont évalué les antidépresseurs et deux études ont évalué l'association antidépresseur/fluphénazine :

- tricycliques : imipramine (5 études), désipramine (2 études), amitriptyline (1 étude), maprotiline (1 étude),
- ISRS : citalopram (1 étude), fluoxétine (1 étude), paroxétine (1 étude)
- miansérine (1 étude),
- associations : amitriptyline/fluphénazine (1 étude), nortriptyline/fluphénazine (1 étude).

Ces études réalisées en cross-over ont évalué 251 patients au total ; 491 périodes ont été étudiées.

Quatre études ont évalué les anticonvulsivants chez 247 patients au total : phénytoïne (2 études), carbamazépine (1 étude), gabapentine (1 étude); 321 périodes ont été étudiées.

Dans l'algie post-zostérienne, trois études ont évalué en cross-over les antidépresseurs chez 108 patients au total : amitriptyline (2 études), désipramine (1 étude). Une étude réalisée en groupes parallèles a évalué la gabapentine versus placebo (n=229 patients).

Les résultats d'efficacité et de tolérance sont exprimés en NNT¹ et NNH² (tableaux 1 et 2) :

Tableau 1

	NNT	IC _{95%}
Neuropathie diabétique		
Antidépresseurs	3,4	2,6 - 4,7
Tricycliques	3,5	2,5 - 5,6
Antiépileptiques	2,7	2,2 - 3,8
Neuropathie post-zostérienne		
Antidépresseurs tricycliques	2,1	1,7 - 3,0
Antiépileptiques	3,2	2,4 - 5,0

Tableau 2

	NNH*	IC _{95%}	NNH**	IC _{95%}
Antidépresseurs*	17	10 - 43	2,7	2,1 - 3,9
Tricycliques	14	8,5 - 38	3,2	2,3 - 5,2
Antiépileptiques	-	-	2,7	2,2 - 3,4

* Effets indésirables majeurs; ** Effets indésirables mineurs

Plus récemment, une étude de Sindrup publiée en 2005, dresse la liste des essais randomisés ayant évalué l'efficacité des antidépresseurs versus placebo dans le traitement des douleurs neuropathiques⁵ (MEDLINE, archives personnelles de l'auteur, études publiées entre 1982 et 2004) :

- douleurs neuropathiques périphériques (n=735),
- algies post-zostériennes (n=258),
- douleurs polyneuropathiques (n=447).

Les résultats ont été exprimés en NNT :

- antidépresseurs tricycliques (excluant les neuropathies liées au VIH) : NNT 2,3 (2,1-2,7)
- ISRS et polyneuropathie diabétique : NNT 6,8 (3,4-441,0).

Une revue Cochrane⁶ évaluant l'efficacité analgésique de la carbamazépine rapporte un NNT dans les douleurs neuropathiques de 2,5 (1,8-3,8).

L'analyse de ces données comparatives indirectes met en évidence une amélioration des douleurs neuropathiques d'origine diabétiques et post-zostériennes sous antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, gabapentine) chez environ un patient traité sur trois avec une fréquence d'effets indésirables non négligeable.

3.3. Données de pharmacovigilance

Les effets indésirables les plus fréquemment observés sous carbamazépine comportent des effets indésirables neurologiques (vertiges, ataxie, somnolence, fatigue, céphalées, diplopie, troubles de l'accommodation), gastro-intestinaux (nausées, vomissement, sécheresse de la bouche), cutanés (risque de syndrome de Lyell et de réactions d'hypersensibilité systémiques), hépatiques (élévation de la Gamma GT et des phosphatases alcalines), hématologiques (leucopénie, thrombocytopenie) et des hyponatrémies.

Les notifications spontanées françaises enregistrées du 01 juin 2002 au 30 juin 2005 dans la Base de Données Internationales concernant les spécialités Tégrétol ont été fournies par la firme. Pour la période de référence, l'estimation de l'exposition au traitement calculée à partir des informations

1 NNT : nombre de patients à traiter pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur chez un patient (réduction d'au moins 50% du score d'une échelle évaluant l'intensité de la douleur ou la neuropathie ; auto-évaluation globale ou de la sédation de la douleur modérée à excellente ; pas de douleur ou peu de douleur). Mac Quay et al., 1996

2 NNH : nombre de patients traités requis pour observer un effet indésirable chez un patient.

fournies par le GERS est de 304 033 patients-années de traitement. Sur cette période, 920 observations d'événements indésirables ont été rapportées en France dont 543 graves.

Les données de pharmacovigilance des spécialités Tégrétol n'ont pas entraîné de modification récente du RCP du produit.

3.4. Conclusion

A défaut de données de comparaisons directes validées par les guidelines européens⁷, le dossier repose sur des données de comparaisons indirectes.

L'efficacité de la carbamazépine a été peu étudiée dans le traitement des douleurs neuropathiques. Les études comparatives réalisées versus placebo suscitent des critiques méthodologiques. L'évaluation ne comporte pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à quatre semaines dans ces douleurs le plus souvent chroniques.

Les données de comparaisons indirectes ne permettent que d'estimer l'efficacité des traitements. Dans les douleurs neuropathiques diabétiques et l'algie post-zostérienne, la revue systématique de Collins, basé sur l'analyse du nombre de patients à traiter (NNT) pour obtenir une sédation d'au moins 50% de la douleur spontanée chez un patient, n'a pas permis de différencier l'activité analgésique des principaux traitements (antidépresseurs tricycliques et antiépileptiques). La réponse thérapeutique des antiépileptiques étudiés (phénytoïne, carbamazépine, gabapentine), souvent incomplète, a concerné environ un patient traité sur trois.

Le profil de tolérance de la carbamazépine en limite le plus souvent l'utilisation : effets indésirables fréquents ou potentiellement graves, nécessité d'une surveillance hématologique et risque d'interactions.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Les douleurs neuropathiques désignent l'ensemble des douleurs liées à une lésion ou à un dysfonctionnement du système nerveux. Elles peuvent être liées à des lésions du système nerveux périphérique (neuropathie du diabète, algies post-zostériennes, lésions nerveuses traumatiques) ; les causes centrales les plus fréquentes sont les traumatismes médullaires, les accidents vasculaires cérébraux et la sclérose en plaques. Les tableaux cliniques sont très souvent complexes ; chez un même patient, différents symptômes peuvent co-exister associant douleurs spontanées continues et/ou paroxystiques et douleurs provoquées : allodynies et hyperalgies⁸.

Caractérisées par leur évolution chronique et leur résistance au traitement médical, ces douleurs peuvent avoir un retentissement psychosocial important et entraîner une altération de la qualité de vie.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités à court terme est modeste et reste à évaluer dans différents types de neuropathies. Le rapport efficacité/effets indésirables à plus long terme reste à évaluer.

Il existe des alternatives médicamenteuses à ces spécialités.

Intérêt de santé publique :

Compte tenu de leur fréquence et de leur répercussion psychosociale (fatigue, anxiété, dépression), les douleurs neuropathiques représentent un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge de la douleur fait partie des objectifs du GTNDO¹.

L'amélioration du traitement des douleurs neuropathiques participe donc au besoin de santé

¹ Groupe Technique National de Définition des Objectifs

publique que constitue l'amélioration du traitement de la douleur. Ce besoin est en partie couvert par les traitements disponibles.

Compte tenu des traitements existants, il n'est pas attendu d'impact de Tégrétol en termes de morbidité (y compris de qualité de vie) dans la mesure où :

- les essais ont été essentiellement réalisés versus placebo et pendant une période trop courte pour une approche de santé publique.
- les résultats de l'analyse comparative indirecte ne permettent pas de présumer d'un apport de Tégrétol par rapport aux autres spécialités disponibles.
- de plus, son profil de tolérance en limite l'utilisation.

Au vu de ces données la spécialité Tégrétol ne devrait pas apporter de réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances et compte tenu de l'existence d'autres thérapeutiques disponibles à ce jour, il n'est pas attendu d'impact de santé publique pour la spécialité Tégrétol dans cette indication.

Compte tenu de son profil de tolérance, le service médical rendu par Tégrétol dans le traitement des douleurs neuropathiques est modéré.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Les spécialités TEGRETOL n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux traitements médicamenteux habituellement utilisés dans la prise en charge des douleurs neuropathiques de l'adulte.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique^{9,10,11,12}

Diverses approches thérapeutiques des douleurs neuropathiques ont été préconisées en se fondant principalement sur leur étiologie, sur les symptômes présentés par le patient ou sur les mécanismes physiopathologiques. Une approche optimale nécessite la prise en compte de la diversité et de l'importante hétérogénéité des situations cliniques, qui peuvent évoluer dans le temps chez un même patient.

Les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou répondent peu aux traitements antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés).

Les traitements antalgiques médicamenteux des neuropathies reposent de manière consensuelle sur l'utilisation d'antidépresseurs tricycliques ou sur l'utilisation d'antiépileptiques agissant sur les canaux sodiques ou calciques. Ces traitements ont une efficacité modérée. Leur profil de tolérance peut en limiter la prescription. Les répondants à ces différents traitements sont encore mal identifiés.

Un traitement par anesthésique local peut être préconisé, en particulier dans les symptômes localisés, voire en traitement adjuvant aux antalgiques prescrits par voie orale. Certes réduits par l'application topique, les risques systémiques des anesthésiques et les risques d'interaction doivent cependant être pris en compte.

Le recours aux opioïdes (morphine orale, tramadol) peut se justifier chez les patients à la phase initiale du traitement, en situation d'échec au traitement, ou en cas de réponse partielle, en particulier lorsqu'une douleur nociceptive coexiste. Les bénéfices à long terme de la thérapie opioïde doivent être pondérés, compte tenu de l'apparition d'hyperalgies induites, de tolérance aux opioïdes, de comportements addictifs.

Du fait de l'efficacité souvent incomplète des traitements, des associations d'analgésiques de mécanismes d'action complémentaires peuvent être proposées.

La prise en charge thérapeutique optimale du patient peut nécessiter une évaluation régulière et des adaptations de la stratégie thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie sous-jacente.

Le traitement des douleurs chroniques doit souvent comporter une prise en charge non pharmacologique, fondée sur l'utilisation de traitements physiques et/ou psychothérapeutiques.

4.4. Population cible

D'après les données fournies par la firme^{13,14}, la prévalence des douleurs neuropathiques périphériques et centrales pourrait être estimée à 1%, soit environ 600 000 patients en France.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics des spécialités TEGRETOL dans l'extension d'indication "douleurs neuropathiques de l'adulte".

4.5.1 Conditionnement

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription dans l'indication.

4.5.2 Taux de remboursement : 35%

Tableau 3 : Synthèse des études cliniques publiées évaluant l'efficacité de la carbamazépine vs placebo

Etude	Patients	Méthodologie/Traitements	Critères d'évaluation	Résultats d'efficacité	Résultats de tolérance
Rull JA ¹⁵ (1969)	Neuropathie diabétique n=30 patients (10 pts DID)	DA, CO, 3 périodes de 2 sem. 2 séquences : A-B-A (14 patients) B-A-B (16 patients) - carbamazépine (200-600 mg/jour) - placebo	Score d'évolution de la symptomatologie attribué par l'investigateur* (échelle à 10 points, disparition à augmentation maximale)	Evolution de la symptomatologie sous carbamazépine : - disparition (2 périodes vs 2 sous PL) - amélioration (38 vs 4 sous PL) - augmentation (0 vs 15 sous PL) Probable effet reporté (non analysé)	El sous carbamazépine : somnolence, vertiges Arrêt de traitement pour éruption cutanée : 2 patients sous carbamazépine
Wilton TD ¹⁶ (1974)	Neuropathie diabétique n=40 patients (3 DID)	R, DA, CO, périodes de 1 sem. (pas de sevrage intermédiaire) - carbamazépine (600 mg/jour) - placebo	EVA douleur (patient) Score de la douleur évalué par l'investigateur (échelle à 4 points***)	Période 1 : pas de différence entre traitements (A=B) Période 2 (B>A) Interaction période-traitement (probable effet reporté)	El sous carbamazépine : 25 patients (vertiges 21, somnolence 3, vomissement 4) El sous PL : 2 patients (vertiges)
Leijon G ¹⁷ (1989)	Neuropathie post AVC N=15 patients	R, DA, CO, périodes de 4 sem. (sevrage intermédiaire 1 sem.) - carbamazépine (800 mg/jour) - amitriptyline (75 mg/jour) - placebo	Intensité de la douleur évaluée par le patient (échelle verbale à 10 points) Auto-évaluation globale de l'évolution de la douleur (échelle à 5 points**)	Scores moyens en fin de période : amitriptyline > PL carbamazépine vs PL (ns) Douleur améliorée ou inchangée/aggravée : amitriptyline 10 patients/5 pts carbamazépine 5 patients/9 pts placebo 1 patient/14 pts	El sous carbamazépine : 13 patients (vertige, fatigue, troubles de l'équilibre), El sous amitriptyline : 14 patients (fatigue, sécheresse de la bouche), El sous PL : 7 patients Arrêts de traitement : 1 patient sous carbamazépine
Harke H ¹⁸ (2001)	Neuropathies d'étiologies diverses répondant à une stimulation médullaire	R, DA, GP, durée de traitement 8 jours Périodes 1 : carbamazépine (400-600 mg/jour) vs placebo Période 2 : morphine 1 à 1,25 mg/kg/j vs placebo	Score de douleur attribué par le patient (échelle numérique analogique de la douleur, 0 à 10 points)	Période 1 : sous carbamazépine - pas de réactivation de la stimulation : 2 patients - réactivation tardive : 12 patients vs 16 sous PL - réactivation (<4h) : 5 patients vs 3 sous PL Période 2 : sous morphine - réactivation tardive : 13 patients vs 11 sous PL - réactivation (<4h) : 6 patients vs 4 sous PL	Arrêts de traitement : Période 1 : 3 patients sous carbamazépine vs 2 patients sous PL Période 2 : 1 patient sous morphine vs 2 patients sous PL

R : randomisé, DA : double-aveugle, CO : cross-over, GP : groupes parallèles, PL : placebo, EI : événement indésirable

* A partir de l'évaluation subjective du patient du changement de l'intensité, de la distribution et de la durée de chacun des symptômes qu'il décrit.

** Echelle à 5 points décrivant l'évolution de la douleur : 1 = aggravée, 2 = inchangée, 3 = améliorée, 4 = bien améliorée, 5 = absence

*** Score 0 à 3 points (0=absent, 1=léger, 2=modéré, 3=sévère)

-
- ¹ Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999;83:389-400.
- ² Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM et al. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes. Mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000;60:1029-52.
- ³ Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 1: Better-studied neuropathic pain diseases. *Pain Medicine* 2004;5:S28-S47
Backonja M-M, Serra J. Pharmacologic management Part 2: lesser-studied neuropathic pain diseases; *Pain medicine* 2004;5:S48-S59
- ⁴ Collins SL, et al. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-458.
- ⁵ Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Jun;96(6):399-409.
- ⁶ The Cochrane Collaboration. Carbamazepine for acute and chronic pain (Review)
- ⁷ Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products Intended for the Treatment of Neuropathic Pain. EMEA CHMP/EWP/252/03, 18 November 2004.
- ⁸ Harden RN. Chronic neuropathic pain. Mechanisms, diagnosis and treatment. *The Neurologist* 2005;11:111-122
- ⁹ Attal N, Bouhassira D. Traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques. EMC 17-023-2005.
- ¹⁰ Chen H, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc* 2004 ;79 :1533-1545
- ¹¹ Eisenberg E et al. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(24):3043-52.
- ¹² Dworkin RH et al. Advances in Neuropathic Pain. Diagnosis, mechanisms, and Treatment Recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-1534.
- ¹³ EPAR Lyrica
- ¹⁴ Chong MS et Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* 2003;25(suppl 5):S4-S11. Review
- ¹⁵ Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castadena O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazépine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5:215-8.
- ¹⁶ Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *S Afr Med J.* 1974 Apr 27;48(20):869-72.
- ¹⁷ G. Leijon, J. Boivie. Central post-stroke pain - a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989 Jan; 36 (1): 27-36.
- ¹⁸ Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study. *Anesth Analg.* 2001;92:488-95.