Réservé à un praticien médical agréé ou à un hôpital.

PBREN M-75

(Capsules de prégabaline et de mécobalamine)

COMPOSITION:
Chaque capsule de gélatine dure contient:
Prégabaline …… 75 mg
Mecobalamine J.P …… ... 750 mcg
Excipients …… q.s.
DESCRIPTION:
Prégabaline:
La prégabaline est un anticonvulsivant utilisé dans le traitement de la douleur neuropathique, en tant que traitement d'appoint pour le traitement de crises partielles et dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Il est conçu comme un successeur plus puissant à la gabapentine.

Mécobalamine:
La mécobalamine est la forme neurologiquement active de la vitamine B12, utilisée par l'enzyme méthionine synthase pour transformer l'homocystéine (HCY) en méthionine. La méthionine est ensuite convertie en un important donneur de méthyle, la S-adénosylméthionine (SAMe).
Il se produit dans le sang et le liquide céphalorachidien. Les tissus nerveux le prennent plus activement et plus abondamment que les autres homologues de la vitamine B12. La mécobalamine accélère la synthèse de l'acide nucléique dans la moelle osseuse et favorise la maturation et la division de la synthèse des érythroblastes et des hèmes, entraînant une augmentation de la production d'érythrocytes (RBC).

Prégabaline et Mecobalamin sont prescrits pour le traitement de la douleur neuropathique liée à une lésion de la moelle épinière, de la fibromyalgie, de la douleur périopératoire, de la migraine, de la douleur chronique et de la neuropathie périphérique.
La prégabaline et la mécobamine peuvent améliorer l'énergie, la mémoire et l'apprentissage, soutenir les systèmes nerveux et immunitaire, promouvoir la santé cardiovasculaire et contrôler les taux plasmatiques d'homocystéine.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE PREGABALIN:
Mécanisme d'action:
La prégabaline se lie à la sous-unité α2-δ des canaux calciques voltage-dépendants dans les tissus du système nerveux central. In vitro, la prégabaline réduit l'influx de calcium aux extrémités nerveuses, ce qui peut inhiber la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate. Grâce à ce mécanisme, la prégabaline peut moduler les impulsions nerveuses impliquées dans la transmission de la douleur. Cependant, la pertinence clinique de ces résultats chez l'homme est inconnue.
Pharmacodynamique
La prégabaline se lie avec une grande affinité à la protéine alpha2-delta (une sous-unité des canaux calciques) des tissus cérébraux et possède une activité analgésique, antiépileptique et anxiolytique. La prégabaline est connue chimiquement en tant qu'acide (S) -3- (amino méthyl) -5-méthylhexanoïque.
La prégabaline réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs, suggérant une action modulatrice sur la fonction des canaux calciques. La prégabaline n'imite pas le GABA au niveau des récepteurs GABA'A ou GABA'B, elle n'augmente pas non plus les réponses de GABA'A comme les benzodiazépines ou les barbituriques. Contrairement aux bloqueurs des canaux calciques vasculaires, la prégabaline ne modifie pas la pression artérielle systémique ni la fonction cardiaque. Divers résultats in vitro et in vivo différencient la prégabaline des inhibiteurs de la capture de GABA ou des inhibiteurs de la GABA transaminase. En outre, la prégabaline ne bloque pas les canaux sodiques, elle n'est pas active au niveau des récepteurs aux opiacés, elle n'altère pas l'activité de la cyclooxygénase, elle n'est pas un agoniste de la sérotonine, elle n'est pas un antagoniste de la dopamine ni un inhibiteur de la dopamine, de la sérotonine. ou la recapture de noradrénaline.
Le traitement à la prégabaline réduit le comportement lié à la douleur dans les modèles neuropathiques de diabète, de lésions nerveuses périphériques ou d'agression chimiothérapeutique et dans un modèle de douleur associée à l'appareil locomoteur. La prégabaline administrée par voie intrathécale prévient les comportements liés à la douleur et réduit les comportements liés à la douleur provoqués par des agents administrés par voie spinale, suggérant qu'elle agit directement sur les tissus de la moelle épinière ou du cerveau.

Pharmacocinétique
Toutes les actions pharmacologiques consécutives à l'administration de prégabaline sont dues à l'activité du composé parent; la prégabaline n'est pas métabolisée de manière appréciable chez l'homme. La pharmacocinétique de la prégabaline est linéaire par rapport à la plage posologique journalière recommandée. La variabilité pharmacocinétique entre les sujets liée à la prégabaline est faible (<20%).
Absorption: La prégabaline est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans les 1,5 heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la prégabaline est ≥ 90% et est indépendante de la dose. Les valeurs de la C max et de l'ASC augmentent proportionnellement après l'administration d'une ou de plusieurs doses. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dans les 24 à 48 heures. Dose multiple la pharmacocinétique est prévisible à partir de données à dose unique.
Distribution: La prégabaline est un substrat pour le transporteur du système L qui est responsable du transport des gros acides aminés à travers la barrière hémato-encéphalique. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,5 L / kg. La prégabaline n'est pas liée aux protéines plasmatiques.
Métabolisme: La prégabaline subit un métabolisme négligeable chez l'homme. Après l'administration d'une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98% de la radioactivité retrouvée dans l'urine était sous forme de prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthylé de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline présent dans l'urine, représentait 0,9% de la dose.
Excrétion: La prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale sous forme de médicament inchangé. La t½ moyenne de prégabaline est de 6,3 heures. L'élimination de la prégabaline est proportionnelle à la clairance de la créatinine. La clairance de la prégabaline est réduite chez les patients présentant une insuffisance rénale.
Toxicité: Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 5% et deux fois le placebo) sont les suivants: vertiges, somnolence, sécheresse de la bouche, œdème, vision trouble, prise de poids et pensées anormales (principalement concentration / attention).

PHARMACOLOGIE CLINIQUE DE MÉCOBALAMINE:
Pharmacodynamie: La mécobalamine ou vitamine B12 est normalement impliquée dans plusieurs métabolismes tels que la synthèse et la régulation de l'ADN, la synthèse des acides gras et la production d'énergie. C'est une coenzyme de la méthionine synthase, nécessaire à la formation de méthionine à partir de l'homocystéine dans le cycle de méthylation, qui implique la méthylation de l'ADN ou des protéines. Comparé à un autre analogue. La mécobalamine est la plus efficace pour être absorbée par les organites subcellulaires des neurones. La prégabaline peut réduire la libération de neurotransmetteurs excitateurs en se liant à la sous-unité protéique α2-δ des canaux calciques voltage-dépendants.
Pharmacocinétique: Le métabolisme est rapporté hépatique.
Métabolisme: Le métabolisme est rapporté hépatique. L'excrétion rénale représente de 40 à 80%, mais elle est également excrétée dans la bile et la demi-vie plasmatique est de 12,5 heures.
Excrétion: la mécobalamine est excrétée dans la bile
INDICATIONS PREGABALINES ET UTILISATION CLINIQUE:
Adultes
La prégabaline est indiquée pour le traitement de la douleur neuropathique associée à:
- Neuropathie périphérique diabétique et névralgie post-herpétique
- La prégabaline est indiquée pour le traitement de la douleur neuropathique associée à une lésion de la moelle épinière.
- La prégabaline est indiquée pour le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie.

L'efficacité de la prégabaline dans le traitement de la douleur associée à la fibromyalgie jusqu'à 6 mois a été démontrée dans un essai contrôlé par placebo chez des patients ayant initialement répondu à la prégabaline au cours d'une phase ouverte de 6 semaines.
Gériatrie (> 65 ans): La clairance orale de la prégabaline a tendance à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à une diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale liée à l'âge.
Pédiatrie (<18 ans): La sécurité et l'efficacité de la prégabaline chez les patients pédiatriques (<18 ans) n'ont pas été établies et son utilisation chez cette population de patients n'est pas indiquée.

INDICATION DE MÉCOBALAMINE:
La mécobalamine est principalement indiquée dans des conditions telles que
- Malabsorption congénitale de cobalamine
- Déficit congénital en facteur intrinsèque
- Homocysténémie
- méthylmalonylacidurias
- Neuropathie périphérique, anémie pernicieuse
- Carence post-gastrectomie en vitamine B-12
- Carence en transcobalamine II
- Carence en vitamine B12

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION DE PREGABALIN ET DE MÉCOBALAMINE:

Indication	Régime posologique	Dose maximale
Douleur DPN	3 doses divisées par jour	300 mg / kg en 1 semaine
PHN	2 ou 3 doses divisées par jour	300 mg / jour pendant 1 semaine. Dose maximale de 600 mg / jour
Thérapie d'appoint pour adulte Patients présentant des crises partielles	2 ou 3 doses divisées par jour	Dose maximale de 600 mg / jour
Fibromyalgie	2 doses divisées par jour	300 mg / jour pendant 1 semaine. Dose maximale de 450 mg / jour
Douleur neuropathique associée à une lesion médullaire	2 doses divisées par jour	300 mg / jour pendant 1 semaine. Dose maximale de 600 mg / jour

La posologie doit être ajustée chez les patients présentant une insuffisance rénale.
CONTRE-INDICATIONS AVEC LA PRÉGABALINE: Patients présentant une hypersensibilité à la prégabaline ou à l'un des composants du produit ou du contenant.
CONTRE-INDICATIONS DE MÉCOBALAMINE: La mécobalamine est contre-indiquée dans des conditions telles que l'hypersensibilité à l'un des composants du produit.
PREGABALIN AVERTISSEMENTS:

Angioedema:
Des cas d'œdème de Quincke ont été rapportés après la commercialisation du produit, dont certains sans antécédents / épisode (s) antérieur (s), lors du traitement initial / aigu et chronique par Pregabalin. Les symptômes spécifiques comprenaient un gonflement du visage, de la bouche (langue, lèvres et gencives), du cou, de la gorge et du larynx / voies respiratoires supérieures.
L'hypersensibilité
Des réactions d'hypersensibilité (p. Ex. Rougeur de la peau, vésicules, urticaire, éruption cutanée, dyspnée et respiration sifflante) ont été rapportées après la commercialisation. La prégabaline doit être immédiatement interrompue si de tels symptômes se manifestent.

Insuffisance rénale:
Dans les deux essais cliniques portant sur diverses indications et dans la base de données post-commercialisation, des patients, avec ou sans antécédents, ont présenté une insuffisance rénale lors de l'administration de prégabaline seul ou en association avec d'autres medicaments
Potentiel tumorigène:
Dans les études standard précliniques in vivo de cancérogénicité au cours de la vie de la prégabaline, une incidence élevée d'hémangiosarcome a été identifiée.
Effets ophtalmologiques:
Dans les études contrôlées, le traitement par la prégabaline était associé à des effets indésirables liés à la vision, tels qu'une vision trouble (amblyopie) [6% de prégabaline et 2% de placebo] et une diplopie (2% de prégabaline et 0,5% de placebo).
Œdème périphérique:
La prégabaline peut causer un œdème périphérique. Dans les études cliniques contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie, le traitement par la prégabaline a provoqué un œdème périphérique chez 9% des patients, contre 3% des patients du groupe placebo. l'œdème périphérique n'était pas associé à des modifications de laboratoire suggérant une détérioration de la fonction rénale ou hépatique.
Insuffisance cardiaque congestive:
Dans les études cliniques contrôlées, des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été signalés à un taux peu fréquent (entre 0,1% et 1%).
Des cas d'insuffisance cardiaque congestive ont été rapportés après la commercialisation chez certains patients traités par la prégabaline. Bien que cette réaction indésirable ait principalement été observée chez des patients âgés souffrant de troubles cardiovasculaires au cours du traitement par la prégabaline pour une indication de douleur neuropathique.
Réactions cutanées graves:
De très rares cas de réactions cutanées graves ont été rapportés après la commercialisation du produit, notamment syndrome de Stevens-Johnson (SJS), nécrolyse épidermique toxique (TEN), dermatite exfoliative, réactions cutanées bulleuses et érythème polymorphe chez les patients traités avec la prégabaline.
Gastro-intestinal:
Des événements liés à une réduction de la fonction du tractus gastro-intestinal inférieur (par exemple, obstruction intestinale, iléus paralytique et constipation) ont été rapportés après la commercialisation chez des patients, certains sans antécédents / épisode (s) antérieur (s), au cours du traitement initial / aigu et chronique. avec la prégabaline, principalement en association avec d'autres médicaments susceptibles de provoquer la constipation.
Prise de poids La prégabaline peut entraîner une prise de poids.
Au cours des essais cliniques sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie contrôlés par la prégabaline d'une durée allant jusqu'à 14 semaines, un gain de 7% ou plus par rapport au poids de base a été observé chez 8% des patients traités par la prégabaline et 3% des patients du groupe placebo.
La prise de poids associée à la prégabaline était liée à la dose et à la durée d'exposition. La prise de poids associée à la prégabaline ne semble pas être associée à l'IMC, au sexe ou à l'âge de référence.
Parmi les patients diabétiques, les patients traités par la prégabaline ont pris en moyenne 1,6 kg (extrêmes: -16 à 16 kg), contre une moyenne de 0,3 kg (extrêmes: -10 à 9 kg) chez les patients du groupe placebo.
Vertige et somnolence:
La prégabaline peut provoquer des vertiges et une somnolence. Dans les études contrôlées sur la douleur neuropathique périphérique et la fibromyalgie, la prégabaline a provoqué des vertiges chez 32% des patients, contre 8% sous placebo. 17% et 4% des patients traités par prégabaline et par placebo ont présenté une somnolence, respectivement.
Encéphalopathie:
De graves cas d'encéphalopathie ont été rapportés après la commercialisation, principalement chez des patients présentant des affections sous-jacentes pouvant provoquer une encéphalopathie. Certains cas ont été rapportés chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique.
Comportement suicidaire et idéation:
Des événements liés au suicide ont été rapportés après la commercialisation, notamment un suicide complet, une tentative de suicide et une idéation suicidaire chez des patients traités par la prégabaline pour diverses raisons, telles que douleur neuropathique, fibromyalgie, etc.
Fonction sexuelle / reproduction
Affaiblissement de la fertilité masculine
La prégabaline n'a pas montré d'effet néfaste significatif sur la fonction de reproduction des sujets masculins en bonne santé, telle que mesurée par l'analyse du sperme, par rapport au placebo (n = 16). Cependant, en raison de la petite taille de l'échantillon et de l'exposition à court terme à la prégabaline (un seul cycle complet du sperme), aucune conclusion ne peut être tirée quant aux effets possibles de la prégabaline sur la reproduction au cours d'une exposition à long terme.

PRECAUTIONS PREGABALINES:
Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du médicament - Étant donné que la prégabaline est principalement éliminée par voie rénale, la dose de prégabaline doit être ajustée comme indiqué pour les patients âgés ou ceux présentant une insuffisance rénale.
Ajustement de la dose chez les patients insuffisamment rénaux: chez les patients ayant des antécédents médicaux d'insuffisance rénale grave, les doses quotidiennes doivent être réduites en conséquence.

Grossesse
Femmes enceintes Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. La prégabaline ne doit être utilisée pendant la grossesse que si les avantages potentiels justifient le risque potentiel pour le fœtus.
Les patientes doivent être encouragées à s'inscrire au registre nord-américain de grossesse pour les médicaments antiépileptiques (NAAED) si elles tombent enceintes. L'objectif principal est de déterminer la fréquence des malformations majeures, telles que les malformations cardiaques, le spina bifida et la fente labiale, chez les nourrissons exposés pendant la grossesse à des anticonvulsivants.
Travail et accouchement:
Femmes qui allaitent La prégabaline est excrétée dans le lait des femmes allaitantes. L'innocuité de la prégabaline chez le nourrisson n'étant pas connue, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la prégabaline. Il faut décider d'interrompre l'allaitement ou de prégabaline en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement pour les femmes. La prégabaline était excrétée dans le lait maternel avec des concentrations moyennes maximales et à l'état d'équilibre d'environ 53% et 76% de celles du plasma maternel, respectivement.
Pédiatrie (<18 ans): L'innocuité et l'efficacité de la prégabaline chez les patients pédiatriques (<18 ans) n'ont pas été établies.
Gériatrie (> 65 ans) La clairance orale de la prégabaline a tendance à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la prégabaline correspond à une diminution de la clairance de la créatinine liée à l'âge. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale liée à l'âge. En général, l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté avec l'âge.
Élévations de la créatine kinase: le traitement à la prégabaline a été associé à des élévations de la créatine kinase. Les variations moyennes de la créatine kinase par rapport à la valeur initiale étaient de 60 U / L pour les patients traités par la prégabaline et de 28 U / L pour les patients du groupe placebo. Le traitement par prégabaline doit être interrompu si une myopathie est diagnostiquée ou suspectée ou si les taux de créatine kinase sont nettement élevés.
Modifications de laboratoire, diminution du nombre de plaquettes Le traitement à la prégabaline a été associé à une diminution du nombre de plaquettes. Les sujets traités à la prégabaline ont présenté une diminution maximale moyenne de la numération plaquettaire de 20 x 103 / L, par rapport à 11 x 103 / L chez les patients recevant le placebo. Dans la base de données globale des essais contrôlés, 2% des patients sous placebo et 3% des patients sous prégabaline ont présenté une diminution potentiellement cliniquement significative du nombre de plaquettes, définie comme étant inférieure de 20% à la valeur initiale et inférieure à 150 x 103 / L.
Dans les essais contrôlés randomisés, la prégabaline n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables liés aux saignements.
Modifications de l'ECG: allongement de l'intervalle PR Un traitement par prégabaline a été associé à un léger allongement de l'intervalle PR. Dans les analyses des données ECG des essais cliniques, l'augmentation moyenne de l'intervalle PR était de 3 à 6 ms à des doses de prégabaline ≥ 300 mg / jour. Cette différence de variation moyenne n'était pas associée à une augmentation du risque d'augmentation de ≥ 25% par rapport aux valeurs initiales, à une augmentation du pourcentage de sujets dont la PR était en traitement> 200 ms ou à un risque accru d'événements indésirables du bloc AV du deuxième ou du troisième degré.
MÉCOBALAMINES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS:
La mécobalamine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une maladie préexistante ou une allergie. Ce médicament doit être utilisé uniquement comme indiqué pendant la grossesse ou l'allaitement.
Grossesse
La méthylcobalamine est classée dans la catégorie de grossesse C. Aucune étude adéquate n'a été menée chez l'homme. cependant, aucune complication maternelle ou fœtale n'a été associée aux doses recommandées pendant la grossesse, et aucun traitement approprié ne doit être interrompu chez les femmes enceintes présentant une anémie responsable de la vitamine B12. À l'inverse, une anémie pernicieuse résultant d'une carence en vitamine B12 peut entraîner une infertilité ou de mauvais résultats de la grossesse. Une carence en vitamine B12 s'est produite chez des nourrissons de mères végétariennes nourris au sein et dont le régime ne contient aucun produit d'origine animale (œufs, produits laitiers, par exemple), alors même que les mères ne présentaient aucun symptôme de déficience à ce moment-là. Les besoins maternels en vitamine B12 augmentent pendant la grossesse. Les quantités quotidiennes recommandées de méthylcobalamine, vitamine B12, soit par apport alimentaire, soit par supplémentation, doivent être prises pendant la grossesse.
Allaitement maternel
La méthylcobalamine est distribuée dans le lait maternel dans des quantités similaires à celles du plasma maternel et sa distribution dans le lait maternel permet un apport adéquat en méthylcobalamine chez les nourrissons allaités. Un apport maternel adéquat est important pour la mère et l'enfant pendant l'allaitement, et les besoins maternels en vitamine B12 augmentent pendant l'allaitement. Selon le fabricant, les quantités quotidiennes recommandées habituelles de méthylcobalamine, vitamine B12 pour les femmes allaitantes, devraient être prises par la mère pendant l'allaitement. L'American Academy of Pediatrics considère que la vitamine B12 est compatible avec l'allaitement. Prendre en compte les avantages de l'allaitement au sein, le risque d'exposition potentielle aux médicaments pour nourrissons et le risque d'affection non traitée ou mal traitée.
Effets secondaires: La mécobalamine produit des effets potentiellement mortels, notamment:
•Arythmie cardiaque,
•Aggravation de l'acidose.
Qui sont responsables de l'arrêt du traitement par Mecobalamin. Les réactions indésirables symptomatiques produites par Mecobalamin sont plus ou moins tolérables et, si elles deviennent graves, peuvent être traitées de manière symptomatique, notamment: maux de tête, nausée, vomissements, anorexie, diarrhée, tachycardie, transpiration, rash cutané, sensation de chaleur, réactions de hypersensibilité allergique.
INTERACTION MÉDICAMENTEUSE PREGABALINE:
Vue d'ensemble
La prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, subit un métabolisme négligeable chez l'homme (≤ 2% de la dose retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites), n'inhibe pas le métabolisme du médicament in vitro et n'est pas liée aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la prégabaline produise ou être sujet à des interactions pharmacocinétiques
Carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate:
Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique cliniquement significative entre la prégabaline et les antiépileptiques suivants: carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et topiramate. Des interactions pharmacocinétiques importantes ne devraient pas non plus se produire entre la prégabaline et les antiépileptiques couramment utilisés.
Tiagabine: Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué que, chez les patients présentant des convulsions partielles, la tiagabine n'avait aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline.
Gabapentine: la pharmacocinétique de la gabapentine après administration d'une dose unique ou de doses multiples n'a pas été modifiée par la coadministration de prégabaline. Le taux d'absorption de la prégabaline a été réduit d'environ 26% (administration par dose unique) et de 18% (administration par doses multiples) sur la base de valeurs de C max plus faibles; Cependant, le degré d'absorption de la prégabaline n'a pas été modifié par la coadministration de gabapentine.
Contraceptifs oraux: La co-administration de prégabaline (200 mg TID) n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol (1 mg / 35 µg, respectivement) à l'état d'équilibre chez le sujet sain.
Lorazépam: L'administration de doses multiples de prégabaline chez des sujets sains n'a eu aucun effet sur le taux et l'étendue de la pharmacocinétique d'une dose unique de lorazépam et l'administration d'une dose unique de lorazépam (1 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de la prégabaline.
Oxycodone: L'administration de doses multiples de prégabaline chez des sujets en bonne santé n'a pas eu d'effet sur le taux et l'étendue de la pharmacocinétique de l'oxycodone à dose unique. L'administration d'une dose unique d'oxycodone (10 mg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la prégabaline à l'état d'équilibre.
Éthanol: l'administration de doses multiples de prégabaline à des sujets sains n'a eu aucun effet sur le taux et l'étendue de la pharmacocinétique d'une dose unique d'éthanol et l'administration d'une dose unique d'éthanol (0,7 g / kg) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la prégabaline à l'état d'équilibre.
Diurétiques, hypoglycémiants oraux et insuline: une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients souffrant de douleur chronique n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline lors de l'utilisation concomitante de diurétiques, d'hypoglycémiant oral et d'insuline.
Oxycodone, lorazépam et éthanol: L'administration concomitante de prégabaline par voie orale et d'oxycodone, de lorazépam ou d'éthanol n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la respiration. La prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. La prégabaline semble être un additif dans la dégradation de la fonction motrice cognitive et globale provoquée par l'oxycodone.
Après commercialisation, des cas d'insuffisance respiratoire et de coma ont été rapportés chez des patients prenant de la prégabaline seule ou en association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central.
Agents antidiabétiques à la thiazolidinedione: Des fréquences plus élevées de prise de poids et d'œdème périphérique ont été observées chez les patients prenant à la fois de la prégabaline et un agent antidiabétique à la thiazolidinedione, par rapport aux patients prenant l'un ou l'autre des médicaments.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE MECOBALAMINE:
- Il a été signalé que l'acide para-aminosalicylique réduit l'absorption de la méthylcobalamine, la vitamine B12.
- Il a été rapporté que la forte consommation d'éthanol pendant plus de 2 semaines réduisait l'absorption de la méthylcobalamine, la vitamine B12.
- On a signalé que la colchicine réduit l'absorption de la méthylcobalamine, la vitamine B12. Il a été démontré que la colchicine induisait une malabsorption réversible de la vitamine B12, apparemment en altérant la fonction de la muqueuse iléale.
- L'oméprazole, administré à raison de 20 mg à 40 mg par jour, a entraîné une diminution significative de l'absorption orale de la méthylcobalamine, vitamine B12.
- Les patients recevant un traitement à long terme par l'oméprazole ou d'autres inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doivent être surveillés à la recherche de signes de déficit en vitamine B12.
- Le chloramphénicol peut contrarier la réponse hématopoïétique à la méthylcobalamine, la vitamine B12, en interférant avec la maturation des érythrocytes.
- On sait qu'une anémie aplastique et une anémie hypoplastique se produisent après l'administration de chloramphénicol. Sur le plan périphérique, on observe le plus souvent une pancytopénie, mais seulement 1 à 2 des principaux types de cellules (érythrocytes, leucocytes, plaquettes) peuvent être déprimés dans certains cas.
- La metformine peut entraîner une absorption sous-optimale de la vitamine B12 par voie orale en bloquant de manière compétitive la liaison dépendant du calcium du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 à son récepteur.
- Les médicaments connus pour provoquer une suppression de la moelle osseuse (par exemple, des antinéoplasiques myélosuppresseurs) peuvent entraîner une réponse émoussée ou entravée du traitement par la méthylcobalamine, vitamine B12.
- Les antinéoplasiques qui sont des antimétabolites pour la vitamine peuvent induire une utilisation inadéquate de la vitamine B12. Cependant, les patients cancéreux bénéficient généralement d'une supplémentation en vitamine B12. Les formes intranasales de méthylcobalamine, la vitamine B12, doivent être administrées au moins 1 heure avant ou 1 heure après l'ingestion d'aliments ou de liquides chauds.
- Des taux déprimés de méthylcobalamine, de vitamine B12 et un test de Schilling anormal ont été rapportés chez des patients recevant de l'octréotide.
- L'utilisation d'agents anti-infectieux ou de pyriméthamine peut invalider les tests de diagnostic pour l'acide folique et la vitamine B12; Cependant, il s'agit d'interférences de tests de laboratoire de diagnostic et non de véritables interactions médicamenteuses.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES AU PRÉGABALIN:
Appareil digestif: Des événements post-commercialisation liés à une réduction de la fonction du tractus gastro-intestinal inférieur (obstruction intestinale, iléus paralytique et constipation, par exemple) ont principalement été rapportés lorsque Pregabalin était associé à d'autres médicaments susceptibles de provoquer une constipation, tels que les opioïdes analgésiques.
Troubles urinaires et rénaux: insuffisance rénale. Depuis la commercialisation du produit, de rares patients, avec ou sans antécédents, ont présenté une insuffisance rénale lors de l'administration de prégabaline seul ou en association avec d'autres médicaments.
Cardiovasculaire: insuffisance cardiaque congestive. Ces réactions sont principalement observées chez les patients âgés atteints de troubles cardiovasculaires lors d'un traitement par la prégabaline pour le traitement d'une douleur neuropathique.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: Des cas d'oedème pulmonaire post-commercialisation ont été rapportés chez des patients traités par la prégabaline.
Troubles oculaires: diplopie, vision brouillée, trouble de la vue et perte de vision. De rares cas de troubles de l'accommodation, d'œdème des paupières et de rougeur des yeux ont également été rapportés.
Encéphalopathie: De graves cas d'encéphalopathie ont été rapportés après la commercialisation, principalement chez les patients présentant des affections sous-jacentes pouvant entraîner une encéphalopathie.
Convulsions: des convulsions, comprenant un état de mal épileptique et des convulsions de grand mal, ont été rapportées chez des patients non épileptiques au cours d'un traitement par prégabaline ou après un arrêt brutal du traitement.
Comportement suicidaire et idéation: Des événements liés au suicide ont été signalés après la commercialisation du produit, y compris un suicide complet, une tentative de suicide et une idéation suicidaire chez des patients traités par la prégabaline pour diverses raisons, telles que douleur neuropathique, fibromyalgie, etc.
Réactions cutanées graves De très rares cas de réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN), la dermatite exfoliative, des réactions cutanées bulleuses et l'érythème polymorphe ont été rapportés après la commercialisation du produit, chez les patients traités par prégabaline. Les patients doivent être informés que, s'ils présentent une éruption cutanée, ils doivent interrompre le traitement par la prégabaline et contacter leur médecin pour une évaluation et des conseils.
Abus de drogues et dépendance / responsabilité
Dans les études cliniques, après l'arrêt brutal ou rapide de la prégabaline, certains patients ont signalé des symptômes comme l'insomnie, des nausées, des maux de tête, l'anxiété, l'hyperhidrose ou une diarrhée évocateurs d'une dépendance physique.
La prégabaline n'est pas connue pour être active au niveau des sites récepteurs associés aux drogues d'abus. Comme pour tout médicament actif sur le SNC, les médecins doivent soigneusement évaluer les antécédents de toxicomanie chez les patients et détecter les signes d'abus ou de maltraitance de la prégabaline (par exemple, développement de la tolérance, augmentation de la dose, comportement à la recherche de médicament).
RÉACTIONS INDÉSIRABLES / MÉCOBALAMINES:
La méthylcobalamine est non toxique, même à fortes doses. Les effets indésirables rapportés après l'administration de méthylcobalamine comprennent les maux de tête, les infections, les nausées / vomissements, les paresthésies et la rhinite. Les réactions indésirables après une injection intramusculaire (IM) ont été l'anxiété, une diarrhée transitoire légère, une ataxie, une nervosité, un prurit, un exanthème transitoire et une sensation de gonflement de tout le corps. Certains patients ont également présenté une réaction d'hypersensibilité après une injection intramusculaire, qui a entraîné un choc anaphylactique et la mort. En cas de suspicion d'hypersensibilité au cobalt, une dose test intradermique doit être administrée.
Au cours de la période initiale de traitement par la méthylcobalamine, un œdème pulmonaire et une insuffisance cardiaque congestive se seraient produits tôt dans le traitement par la méthylcobalamine par voie parentérale. Une thrombose vasculaire périphérique a également eu lieu.
Une hypokaliémie et une thrombocytose peuvent survenir lors de la conversion d'une anémie mégaloblastique grave en érythropoïèse normale avec un traitement à la méthylcobalamine. Par conséquent, il est recommandé de surveiller le nombre de plaquettes et le taux de potassium sérique pendant le traitement. Polycythemia vera a également été signalé avec la méthylcobalamine par voie parentérale.
Diarrhée et mal de tête.
Signes de réaction allergique: éruption cutanée, démangeaisons ou urticaire, gonflement du visage, des lèvres ou de la langue, coloration bleue de la peau, oppression thoracique, douleur, difficulté à respirer, respiration sifflante, vertiges, zone douloureuse enflée sur la jambe.

SURDOSAGE DE PREGABALINE:
Signes, symptômes et résultats de laboratoire relatifs à une surdose aiguë chez l'homme
La dose la plus élevée connue de prégabaline reçue dans le cadre du programme de développement clinique dans laquelle il n'y avait pas d'évolution fatale était de 15 000 mg chez 1 patient. Les types d'effets indésirables observés chez les patients ayant reçu un surdosage n'étaient pas cliniquement différents de ceux des autres patients recevant les doses recommandées de prégabaline.
Après commercialisation, des cas de surdosage avec une dose de 800 mg par jour ont été rapportés dans les cas dans lesquels la prégabaline a été associée à d'autres médicaments. Dans aucun de ces cas, la prégabaline n'a été établie en tant que cause de décès ou en monothérapie à la prégabaline. La dose mortelle la plus faible avec la prégabaline seule n'a pas encore été identifiée.
Les effets indésirables le plus souvent observés lors de la prise de prégabaline en surdosage (doses allant de 800 mg / jour à 11 500 mg en dose unique) comprenaient les troubles affectifs, la somnolence, la confusion, la dépression, l'agitation et l'agitation. Des convulsions ont également été signalées.
Traitement ou gestion de surdosage
Il n'existe aucun antidote spécifique en cas de surdosage avec la prégabaline. Si indiqué, l'élimination du médicament non absorbé peut être tentée par vomissement ou lavage gastrique; les précautions habituelles doivent être observées pour maintenir les voies respiratoires. Les soins de soutien généraux du patient sont indiqués, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient. Vous devez contacter un centre antipoison certifié pour obtenir des informations à jour sur la gestion du surdosage en prégabaline.
Hémodialyse
Les procédures d'hémodialyse standard entraînent une clairance significative de la prégabaline (environ 50% en 4 heures) et doivent être envisagées en cas de surdosage. Bien que l'hémodialyse n'ait pas été pratiquée dans les quelques cas de surdosage connus, elle peut être indiquée en fonction de l'état clinique du patient ou chez les patients présentant une insuffisance rénale importante.

STOCKAGE:
Conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION
1) Pbren M 75 est disponible sous forme de blister de 10 gélules dans un monocarton avec une notice. Ces 10 monocartons sont emballés dans un emballage extérieur.
2) Pbren M 75 est disponible sous forme de plaquette thermoformée de 10 gélules. Ces 10 plaquettes thermoformées sont emballées dans un carton primaire avec la notice.
3) Pbren M 75 est disponible sous forme de plaquette thermoformée de 10 gélules. Ces 3 plaquettes thermoformées sont emballées dans un carton primaire avec la notice.

Fabriqué par:
Stanford Laboratories Pvt. Ltd.
(Une filiale de La Renon Healthcare Pvt. Ltd.)
8, Industrial Area, Mehatpur, (H.P.) 174315, Inde.

Commercialisé par:
La Renon Healthcare Pvt. Ltd.
207-208, ISCON Elegance, Circle-P, Prahlad Nagar Cross Roads, S.G. Highway, Ahmedabad-380015, Gujarat, Inde.

La Renon®

Size = 210X297(A4)mm
Print Color = Black
Print Scheme = Back to Back Printing

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital only.

PBREN M-75

(Pregabalin and Mecobalamin Capsules)

COMPOSITION:
Each Hard Gelatin capsules contains:
Pregabalin ……75 mg
Mecobalamin J.P.……...750 mcg
Excipients ……q.s.

DESCRIPTION:
Pregabalin:
Pregabalin is an anticonvulsant drug used for neuropathic pain, as an adjunct therapy for partial seizures, and in generalized anxiety disorder. It is designed as a more potent successor to gabapentin.

Mecobalamin:
Mecobalamin is the neurologically active form of Vitamin B12, used by the enzyme methionine synthase to turn homocysteine (HCY) into methionine. Methionine is further converted to the important methyl donor, S-adenosylmethionine (SAMe).
It occurs in blood and cerebrospinal fluid. It is taken by nerve tissues more actively and extensively than other homologues of vitamin B12. Mecobalamin accelerates the synthesis of nucleic acid in bone marrow as well as promotes the maturation and division of erythroblast and haeme synthesis, resulting in an increase in erythrocyte (RBCs) production.

Pregabalin and Mecobalamin are prescribed for the treatment of spinal cord injury related neuropathic pain, fibromyalgia, perioperative pain, migraine, chronic pain and peripheral neuropathy.
Pregabalin and Mecobalamin can improve energy, memory and learning, supports nervous and immune systems, promotes cardiovascular health, control plasma levels of homocysteine.

PREGABALIN CLINICAL PHARMACOLOGY:
Mechanism of Action:
Pregabalin binds to the α2-δ subunit of the voltage-gated calcium channels in central nervous system tissues. In vitro, pregabalin reduces calcium influx at nerve terminals, which may inhibit the release of excitatory neurotransmitters such as glutamate. Through this mechanism, Pregabalin may modulate nerve impulses involved in the transmission of pain. However, the clinical relevance of these findings in man is unknown.
Pharmacodynamics
Pregabalin binds with high affinity to the alpha2-delta protein (a calcium channel subunit) of brain tissues and has analgesic, antiepileptic, and anxiolytic activity. Pregabalin is known chemically as (S)-3-(amino methyl)-5-methylhexanoic acid.
Pregabalin reduces the release of several neurotransmitters, suggesting a modulatory action on calcium channel function. Pregabalin does not mimic GABA at GABA'A or GABA'B receptors, nor does it augment GABA'A responses like benzodiazepines or barbiturates. In contrast to vascular calcium channel blockers, pregabalin does not alter systemic blood pressure or cardiac function. Various in vitro and in vivo results differentiate pregabalin from GABA uptake inhibitors or GABA transaminase inhibitors. In addition, pregabalin does not block sodium channels, it is not active at opiate receptors, it does not alter cyclooxygenase enzyme activity, it is not a serotonin agonist, it is not a dopamine antagonist, and it is not an inhibitor of dopamine, serotonin or noradrenaline reuptake.
Pregabalin treatment reduces pain-related behavior in neuropathic models of diabetes, peripheral nerve damage or chemotherapeutic insult and in a model of musculoskeletal-associated pain. Pregabalin given intrathecal prevents pain-related behaviors and reduces pain-related behavior caused by spinally administered agents, suggesting that it acts directly on tissues of the spinal cord or brain.

Pharmacokinetics
All pharmacological actions following pregabalin administration are due to the activity of the parent compound; pregabalin is not appreciably metabolized in humans. Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (<20%).
Absorption: Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occuring within 1.5 hours following both single- and multiple-dose administration. Pregabalin oral bioavailability is ≥ 90% and is independent of dose. C max and AUC values increase proportionally following single- and multiple-dose administration. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. Multiple dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data.
Distribution: Pregabalin is a substrate for system L transporter which is responsible for the transport of large amino acids across the blood-brain barrier. In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.5 L/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.
Metabolism: Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabeled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose.
Excretion: Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Pregabalin mean t½ is 6.3 hours. Pregabalin elimination is proportional to creatinine clearance. Pregabalin clearance is reduced in patients with impaired renal function.
Toxicity: Most common adverse reactions (≥5% and twice placebo) are dizziness, somnolence, dry mouth, edema, blurred vision, weight gain and thinking abnormal (primarily difficulty with concentration/attention).

MECOBALAMIN CLINICAL PHARMACOLOGY:
Pharmacodynamics: Mecobalamin or Vitamin B12 is normally involved in several metabolism such as DNA synthesis and regulation, fatty acid synthesis, and energy production. It is a coenzyme of methionine synthase, which is required for the formation of methionine from homocysteine in the methylation cycle which involves methylation of DNA or proteins. Compared with other analogue. Mecobalamin is the most effective one in being up taken by subcellular organelles of neurons. Pregabalin may reduce excitatory neurotransmitter release by binding to the α2-δ protein subunit of voltage-gated calcium channels.
Pharmacokinetics: Metabolism is reported Hepatic.
Metabolism: Metabolism is reported Hepatic. Renal Excretion accounts for 40-80% & also excreted in bile and plasma half life is 12.5 hr.
Excretion: mecobalamin is excreted in bile

PREGABALIN INDICATIONS AND CLINICAL USE:
Adults
Pregabalin is indicated for the management of neuropathic pain associated with:
- Diabetic peripheral neuropathy and Postherpetic neuralgia
- Pregabalin is indicated for the management of neuropathic pain associated with spinal cord injury.
- Pregabalin is indicated for the management of pain associated with fibromyalgia.

The efficacy of Pregabalin in the management of pain associated with fibromyalgia for up to 6 months was demonstrated in a placebo-controlled trial in patients who had initially responded to Pregabalin during a 6-week open-label phase.
Geriatrics (>65 years of age): Pregabalin oral clearance tended to decrease with increasing age. This decrease in Pregabalin oral clearance is consistent with age-related decreases in creatinine clearance. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function.
Pediatrics (<18 years of age): The safety and efficacy of pregabalin in pediatric patients (< 18 years of age) have not been established and its use in this patient population is not indicated.

MECOBALAMIN INDICATION:
Mecobalamin is primarily indicated in conditions like
- Congenital cobalamine malabsorption
- Congenital intrinsic factor deficiency
- Homocystenemia
- Methylmalonylaciduria
- Peripheral neuropathy, Pernicious anaemia
- Post gastrectomy vit B-12 deficiency
- Transcobalamin II deficiency
- Vitamin B12 deficiency

PREGABALIN & MECOBALAMIN DOSAGE & ADMINISTRATION:

Indication	Dosing Regimen	Maximum Dose
DPN Pain	3 divided doses per day	300 mg/kg within 1 week
PHN	2 or 3 divided doses per day	300 mg/day within 1 week. Maximum dose of 600 mg/day
Adjunctive Therapy for Adult Patients with Partial Onset Seizures	2 or 3 divided doses per day	Maximum doses of 600 mg/day
Fibromyalgia	2 divided doses per day	300 mg/day within 1 week. Maximum Dose of 450 mg/day
Neuropathic pain Associated with Spinal Cord Injury	2 divided doses per day	300 mg/day within 1 week. Maximum dose of 600 mg/day

Dose should be adjusted in patients with reduced renal Function.

PREGABALIN CONTRAINDICATIONS: Patients who are hypersensitive to pregabalin or to any ingredient in the formulation or component of the container.

MECOBALAMIN CONTRAINDICATIONS: Mecobalamin is contraindicated in conditions like Hypersensitivity to any component of product.

PREGABALIN WARNINGS:

Angioedema:
There have been post-marketing reports of angioedema in patients, some without reported previous history/episode(s), during initial/acute and chronic treatment with Pregabalin. Specific symptoms included swelling of the face, mouth (tongue, lips, and gums), neck, throat, and larynx/upper airway.
Hypersensitivity
There have been post marketing reports of hypersensitivity reactions (e.g., skin redness, blisters, hives, rash, dyspnea, and wheezing). Pregabalin should be discontinued immediately if such symptoms occur.

Renal Failure:
In both clinical trials of various indications and post-marketing database, there are reports of patients, with or without previous history, experiencing renal failure while receiving pregabalin alone or in combination with other medications.
Tumorigenic Potential:
In standard preclinical in vivo lifetime carcinogenicity studies of pregabalin, a high incidence of hemangiosarcoma was identified.
Ophthalmological Effects:
In controlled studies, pregabalin treatment was associated with vision-related adverse events such as blurred vision (amblyopia) [6% pregabalin and 2% placebo] and diplopia (2% pregabalin and 0.5% placebo).
Peripheral Edema:
Pregabalin may cause peripheral edema. In controlled peripheral neuropathic pain and fibromyalgia clinical trials, pregabalin treatment caused peripheral edema in 9% of patients compared with 3% of patients in the placebo group. peripheral edema was not associated with laboratory changes suggestive of deterioration in renal or hepatic function.
Congestive Heart Failure:
In controlled clinical studies, events of congestive heart failure were reported at an infrequent rate (between 0.1% and 1%).
There have been post-marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. Although this adverse reaction has mostly been observed in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic pain indication.
Serious Skin Reactions:
There have been very rare post-marketing reports of serious cutaneous reactions, including Stevens - Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), dermatitis exfoliative, bullous skin reactions, and erythema multiform in patients treated with Pregabalin.
Gastrointestinal:
There have been post-marketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e g. intestinal obstruction, paralytic ileus, and constipation) in patients, some without reported previous history/episode(s), during initial/acute and chronic treatment with Pregabalin, primarily in combination with other medications that have the potential to produce constipation.
Weight Gain Pregabalin may cause weight gain.
In pregabalin-controlled peripheral neuropathic pain and fibromyalgia clinical trials with durations of up to 14 weeks, a gain of 7% or more over baseline weight was obser ved in 8% of pregabalin-treated patients and 3 % of placebo-treated patients.
Pregabalin-associated weight gain was related to dose and duration of exposure. Pregabalin associated weight gain did not appear to be associated with baseline BMI, gender, or age.
Among diabetic patients, pregabalin-treated patients gained an average of 1.6 kg (range: -16 to 16 kg), compared to an average 0.3 kg (range: -10 to 9 kg) weight gain in placebo patients.
Dizziness and Somnolence:
Pregabalin may cause dizziness and somnolence. In controlled peripheral neuropathic pain and fibromyalgia studies, pregabalin caused dizziness in 32% of patients compared to 8% in placebo. Somnolence was experienced by 17% and 4% of the patients treated with pregabalin and placebo, respectively.
Encephalopathy:
There have been serious post-marketing reports of encephalopathy, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy. Some cases were reported in patients with a history of kidney or liver disease.
Suicidal Behavior and Ideation:
There have been post-marketing reports of suicide-related events, including completed suicide, suicide attempt, and suicidal ideation in patients treated with pregabalin for a variety of indications such as neuropathic pain, fibromyalgia, etc.
Sexual Function/Reproduction
Impairment of Male Fertility
Pregabalin did not exhibit significant detrimental effects on the reproductive function of healthy male subjects, as measured by semen analysis, when compared with placebo (n = 16). However, due to the small sample size and short-term exposure to pregabalin (only one complete sperm cycle), no conclusions can be made regarding possible reproductive effects of pregabalin during long-term exposure.

PREGABALIN PRECAUTIONS:
Post-Marketing Adverse Drug Reactions - Because pregabalin is eliminated primarily by renal excretion, the dose of pregabalin should be adjusted as noted for elderly patients or those with renal impairment
Adjustment of Dose in Renally - Impaired Patients: In patients with a medical history of significant renal insufficiency, daily dosages should be reduced accordingly.

Pregnancy
Pregnant Women There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Pregabalin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.
Patients should be encouraged to enroll in the North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry if they become pregnant. The primary goal is to determine the frequency of major malformations, such as heart defects, spina bifida and cleft lip, in the infants exposed during pregnancy to anticonvulsant drugs.
Labor and Delivery:
Nursing Women Pregabalin is excreted in the milk of lactating women. As the safety of pregabalin in infants is not known, breast-feeding is not recommended during treatment with pregabalin. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from pregabalin therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the women. Pregabalin was excreted into breast milk with average peak and steady-state concentrations approximately 53 and 76% of those in maternal plasma, respectively.
Pediatrics(<18 years of age): The safety and efficacy of pregabalin in pediatric patients (<18 years of age) have not been established.
Geriatrics (>65 years of age) Pregabalin oral clearance tended to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with age-related decreases in creatinine clearance. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function. In general, the incidence of adverse events did not increase with age.
Creatine Kinase Elevations: Pregabalin treatment was associated with creatine kinase elevations. Mean changes in creatine kinase from baseline to the maximum value were 60 U/L for pregabalin-treated patients and 28 U/L for the placebo patients. Pregabalin treatment should be discontinued if myopathy is diagnosed or suspected or if markedly elevated creatine kinase levels occur.
Laboratory Changes, Decreased Platelet Count Pregabalin treatment was associated with a decrease in platelet count. Pregabalin-treated subjects experienced a mean maximal decrease in platelet count of 20 x 103/L, compared to 11 x 103/L in placebo patients. In the overall database of controlled trials, 2% of placebo patients and 3% of pregabalin patients experienced a potentially clinically significant decrease in platelets, defined as 20% below baseline value and < 150 x 103/L.
In randomized controlled trials, pregabalin was not associated with an increase in bleeding related adverse events.
ECG Changes: PR Interval Prolongation Pregabalin treatment was associated with mild PR interval prolongation. In analyses of clinical trial ECG data, the mean PR interval increase was 3-6 msec at pregabalin doses ≥ 300 mg/day. This mean change difference was not associated with an increased risk of PR increase ≥ 25% from baseline, an increased percentage of subjects with on-treatment PR >200 msec, or an increased risk of adverse events of second or third degree AV block.

MECOBALAMIN WARNINGS AND PRECAUTIONS:
Mecobalamine should be used with caution in patients with any pre- existing illnesses or any allergies. This medication should be used only as directed during pregnancy or lactation.
Pregnancy
Methylcobalamin is classified as pregnancy category C. Adequate studies in humans have not been conducted; however, no maternal or fetal complications have been associated with doses that are recommended during pregnancy, and appropriate treatment should not be withheld from pregnant women with vitamin B12 responsive anemias. Conversely, pernicious anemia resulting from vitamin B12 deficiency may cause infertility or poor pregnancy outcomes. Vitamin B12 deficiency has occurred in breast-fed infants of vegetarian mothers whose diets contain no animal products (e.g., eggs, dairy), even though the mothers had no symptoms of deficiency at the time. Maternal requirements for vitamin B12 increase during pregnancy. The usual daily recommended amounts of methylcobalamin, vitamin B12 either through dietary intake or supplementation should be taken during pregnancy.
Breast-feeding
Methylcobalamin is distributed into breast milk in amounts similar to those in maternal plasma, and distribution in breast milk allows for adequate intakes of methylcobalamin by breast-feeding infants. Adequate maternal intake is important for both the mother and infant during nursing, and maternal requirements for vitamin B12 increase during lactation. According to the manufacturer, the usual daily recommended amounts of methylcobalamin, vitamin B12 for lactating women should be taken maternally during breast-feeding . The American Academy of Pediatrics considers vitamin B12 to be compatible with breast-feeding. Consider the benefits of breast-feeding, the risk of potential infant drug exposure, and the risk of an untreated or inadequately treated condition.
Side Effects: Mecobalamin produces potentially life-threatening effects which include
- Cardiac arrhythmia,
- Aggravation of acidosis.

Which are responsible for the discontinuation of Mecobalamin therapy. The symptomatic adverse reactions produced by Mecobalamin are more or less tolerable and if they become severe, they can be treated symptomatically, these include Headache, Nausea, Vomiting, Anorexia, Diarrhea, Tachycardia, Sweating, Skin RashX, Hot sensation, Allergic hypersensitivity reactions.

PREGABALIN DRUG INTERACTION:
Overview
Pregabalin is predominately excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (≤ 2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism in vitro, and is not bound to plasma proteins, pregabalin is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.
Carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital, and topiramate:
There are no clinically significant pharmacokinetic interactions between pregabalin and the following antiepileptic drugs: carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, phenytoin, phenobarbital, and topiramate. Important pharmacokinetic interactions would also not be expected to occur between pregabalin and commonly used antiepileptic drugs.
Tiagabine: The results of a population pharmacokinetic analysis indicated that in patients with partial seizures tiagabine had no clinically significant effect on pregabalin clearance.
Gabapentin: Gabapentin pharmacokinetics following single and multiple dose administration were unaltered by pregabalin coadministration. The rate of pregabalin absorption was reduced by approximately 26% (single dose administration) and 18% (multiple dose administration) based on lower C max values; however, the extent of pregabalin absorption was unaffected by gabapentin coadministration.
Oral Contraceptives: Pregabalin coadministration (200 mg TID) had no effect on the steady state pharmacokinetics of norethindrone and ethinyl estradiol (1 mg/35 μg, respectively) in healthy subjects.
Lorazepam: Multiple dose administration of pregabalin in healthy subjects had no effect on the rate and extent of lorazepam single dose pharmacokinetics and single dose administration of lorazepam (1 mg) had no clinically significant effect on the steady state pharmacokinetics of pregabalin.
Oxycodone: Multiple dose administration of pregabalin in healthy subjects had no effect on the rate and extent of oxycodone single dose pharmacokinetics. Single dose administration of oxycodone (10 mg) had no clinically significant effect on the steady state pharmacokinetics of pregabalin.
Ethanol: Multiple dose administration of pregabalin in healthy subjects had no effect on the rate and extent of ethanol single dose pharmacokinetics and single dose administration of ethanol (0.7 g/kg) had no clinically significant effect on the steady state pharmacokinetics of pregabalin.
Diuretics, Oral Hypoglycemic, and Insulin: A population pharmacokinetic analysis in patients with chronic pain showed no clinically significant effect on pregabalin clearance with the concomitant use of diuretics, oral hypoglycemic, and insulin.
Oxycodone, lorazepam, and ethanol: Multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.
In post-marketing experience, there are reports of respiratory failure and coma in patients taking pregabalin alone or in combination with other CNS depressants.
Thiazolidinedione Antidiabetic Agents: Higher frequencies of weight gain and peripheral edema were observed in patients taking both pregabalin and a thiazolidinedione antidiabetic agent compared to patients taking either drug alone.

MECOBALAMIN DRUG INTERACTIONS:
- Para-aminosalicylic acid, have been reported to reduce the absorption of methylcobalamin, vitamin B12.
- The heavy consumption of ethanol for greater than 2 weeks has been reported to reduce the absorption of Methylcobalamin, vitamin B12.
- Colchicine, have been reported to reduce the absorption of methylcobalamin, vitamin B12. Colchicine has been shown to induce reversible malabsorption of vitamin B12, apparently by altering the function of ileal mucosa.
- Omeprazole, in doses of 20 mg—40 mg per day, caused a significant decrease in the oral absorption of methylcobalamin, vitamin B12.
- Patients receiving long-term therapy with omeprazole or other proton pump inhibitors (PPIs) should be monitored for signs of B12deficiency.
- Chloramphenicol can antagonize the hematopoietic response to Methylcobalamin, vitamin B12 through interference with erythrocyte maturation.
- Aplastic anemia and hypoplastic anemia are known to occur after chloramphenicol administration. Peripherally, pancytopenia is most often observed, but only 1—2 of the major cell types (erythrocytes, leukocytes, platelets) may be depressed in some cases.
- Metformin may result in suboptimal oral vitamin B12 absorption by competitively blocking the calcium-dependent binding of the intrinsic factor-vitamin B12 complex to its receptor.
- Medications know to cause bone marrow suppression (e.g., myelosuppressive antineoplastic agents) may result in a blunted or impeded response to methylcobalamin, vitamin B12 therapy.
- Antineoplastics that are antimetabolites for the vitamin may induce inadequate utilization of vitamin B12. However, cancer patients usually benefit from vitamin B12 supplementation. The intranasal forms of methylcobalamin, vitamin B12, should be administered at least 1 hour before or 1 hour after ingestion of hot food or liquids.
- Depressed levels of methylcobalamin, vitamin B12, and abnormal Schilling's test have been reported in patients receiving octreotide.
- The use of antiinfective agents or pyrimethamine may invalidate diagnostic assays for folic acid and vitamin B12; however, these are diagnostic laboratory test interferences and not true drug interactions.

PREGABALIN ADVERSE REACTIONS:
Gastrointestinal: There have been post-marketing events related to reduced lower gastrointestinal tract function (eg. intestinal obstruction, paralytic ileus, and constipation) primarily reported when Pregabalin was given in combination with other medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics.
Urinary and Renal Disorder: renal failure. There have been rare post-marketing reports of patients, with or without previous history, experiencing renal failure while receiving pregabalin alone or in combination with other medications.
Cardiovascular: congestive heart failure. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic pain indication
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorder: There have been postmarketing reports of pulmonary edema in patients receiving pregabalin.
Eye disorders: diplopia, vision blurred, visual disturbance and vision loss. There have also been rare reports of accommodation disorder, eyelid edema and eye redness.
Encephalopathy: There have been serious post-marketing reports of encephalopathy, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.
Convulsions: convulsions, including status epilepticus and grand mal convulsions, have been reported in non-epileptic patients during treatment with preclinical or following abrupt discontinuation.
Suicidal Behaviour and Ideation: There have been post-marketing reports of suicide-related events, including completed suicide, suicide attempt, and suicidal ideation in patients treated with pregabalin for a variety of indications such as neuropathic pain, fibromyalgia, etc.
Serious Skin Reactions There have been very rare post-marketing reports of serious cutaneous reactions, including Stevens-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), dermatitis exfoliative, bullous skin reactions, and erythema multiforme in patients treated with pregabalin. Patients should be advised that if they experience a skin rash, they should discontinue pregabalin treatment and contact their physician for assessment and advice.
Drug Abuse and Dependence/Liability
In clinical studies, following abrupt or rapid discontinuation of pregabalin, some patients repor ted symptoms including insomnia, nausea, headache, anxiety, hyperhidrosis, or diarrhea suggestive of physical dependence.
Pregabalin is not known to be active at receptor sites associated with drugs of abuse. As with any CNS active drug, physicians should carefully evaluate patients for history of drug abuse and observe them for signs of pregabalin misuse or abuse (eg, development of tolerance, dose escalation, drug-seeking behaviour).

MECOBALAMIN ADVERSE REACTIONS / SIDE EFFECTS:
Methylcobalamin is nontoxic, even in large doses. Adverse reactions reported following methylcobalamin administration include headache, infection, nausea/vomiting, paresthesias, and rhinitis. Adverse reactions following intramuscular (IM) injection have included anxiety, mild transient diarrhea, ataxia, nervousness, pruritus, transitory exanthema, and a feeling of swelling of the entire body. Some patients have also experienced a hypersensitivity reaction following intramuscular injection that has resulted in anaphylactic shock and death. In cases of suspected cobalt hypersensitivity, an intradermal test dose should be administered.
During the initial treatment period with methylcobalamin, pulmonary edema and congestive heart failure have reportedly occurred early in treatment with parenteral methylcobalamin. Peripheral vascular thrombosis has also occurred.
Hypokalemia and thrombocytosis could occur upon conversion of severe megaloblastic anemia to normal erythropoiesis with methylcobalamin therapy. Therefore, monitoring of the platelet count and serum potassium concentrations are recommended during therapy. Polycythemia vera has also been reported with parenteral methylcobalamin.
Diarrhea and headache.
Signs of an allergic reaction: skin rash, itching or hives, swelling of the face, lips, or tongue, blue tint to skin, chest tightness, pain, difficulty breathing, wheezing, dizziness, red, swollen painful area on the leg.

PREGABALIN OVERDOSAGE:
Signs, Symptoms and Laboratory Findings of Acute Over dosage in Humans
The highest known dose of pregabalin received in the clinical development program in which there was no fatal outcome was 15,000 mg in 1 patient. The types of adverse events experienced by patients who received an overdose were not clinically different from other patients receiving recommended doses of pregabalin.
In post-marketing experience, fatal outcomes in cases in which pregabalin has been taken in combination with other medications have been reported with a pregabalin overdose as low as 800 mg in a day. In none of these cases has pregabalin been established as the cause of death or in pregabalin monotherapy. The lowest fatal dose with pregabalin alone has not yet been identified.
The most commonly reported adverse events observed when pregabalin was taken in overdose (dose range from 800 mg/day up to 11,500 mg as a single dose) included affective disorder, somnolence, confusional state, depression, agitation, and restlessness. Seizures were also reported.
Treatment or Management of Overdose
There is no specific antidote for overdose with pregabalin. If indicated, elimination of unabsorbed drug may be attempted by emesis or gastric lavage; usual precautions should be observed to maintain the airway. General supportive care of the patient is indicated including monitoring of vital signs and observation of the clinical status of the patient. A Certified Poison Control Center should be contacted for up-to-date information on the management of overdose with pregabalin.
Hemodialysis:
Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of pregabalin (approximately 50% in 4 hours) and should be considered in cases of overdose. Although hemodialysis has not been performed in the few known cases of overdose, it may be indicated by the patient's clinical state or in patients with significant renal impairment.

STORAGE:
Store at a temperature not exceeding 30°C. Protect from light and moisture.

PRESENTATION:
1) Pbren M 75 is available as blister of 10 capsules in a monocarton along with package leaflet. Such 10 monocartons are packed in an outer carton.
2) Pbren M 75 is available as blister of 10 capsules, Such 10 blisters are packed in a primary carton along with the package leaflet.
3) Pbren M 75 is available as blister of 10 capsules, Such 3 blisters are packed in a primary carton along with the package leaflet.

Manufactured By:
Stanford Laboratories Pvt.Ltd.
(A subsidiary company of La Renon Healthcare Pvt. Ltd)
8, Industrial Area, Mehatpur, (H.P) 174 315, India.

La Renon®

20000xxxx

Marketed By:
La Renon Healthcare Pvt. Ltd.
207-208, ISCON Elegance, Circle-P, Prahlad Nagar Cross Roads, S.G. Highway, Ahmedabad-380015, Gujarat, India.

STANFORD

Stanford Laboratories Pvt.Ltd.

Product	Pbren M 75	**New/Revised Artwork**	New	**FDA Lic. Availability**	
Dosage Form	Tablet	**Reason for Change**		**Proof 1**	16-11-19
Item	Package Insert	**Colour Scheme**	CMYK	**Corrections of Proof 1**	
Dimension	210x297 mm	**Pantone Shades**	NA	**Proof 2**	
Substrate	NA	**Total No. of Colours**	One	**Corrections of Proof 2**	
Specification	75 gsm paper	**Item Code**	E-LL-250-PI-V0	**Proof 3**	
Printing Area	NA	**Design / Colour Approved on**		**Corrections of Proof 3**	
Item Style	NA	**Vendor**		**Country**	Export-FCP
A/W Approved by PMT Stanford		**A/W Approved by Plant Stanford**		**A/W Approved by PMT LaRenon**	
Remark (If any) :					