

MODELE DE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PBREN M 75 (Capsules de prégabaline et de mécobalamine)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Sr. No.	Nom de l'ingrédient	spécification	Quantité (mg/Capsules)	But des ingrédients
1.	Prégabaline	En interne	75,000	Matériel actif
2.	Mécobalamine	JP	0,750	Matériel actif
3.	Mannitol	BP	115,000	Additif
4.	Micro cellulose cristalline (PH 102)	BP	51,670	Agent additif et désintégrant
5.	Dioxyde de silicium colloïdal	BP	1,430	Glidant
6.	Talc purifié	BP	3,450	Glidant
7.	Stéarate de zinc	BP	2,700	Lubrifiant
8.	Enveloppe vide de la capsule de gélatine dure avec capuchon jaune doré et corps jaune doré de taille "2"	En interne	01 nos.	Pour l'encapsulation

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Forme de dosage orale sous forme de capsules

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. Posologie et mode d'administration

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 lésion 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.

4.3. Contre-indications

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.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 Pregabaline. 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 médicaments

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 $20 \times 10^3 / L$, par rapport à $11 \times 10^3 / L$ 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 $150 \times 10^3 / L$.

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 $\geq 300 \text{ mg / jour}$. Cette différence de variation moyenne n'était pas associée à une augmentation du risque d'augmentation de $\geq 25\%$ par rapport aux valeurs initiales, à une augmentation du pourcentage de sujets dont la PR était en traitement $> 200 \text{ ms}$ 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.

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

INTERACTION MÉDICAMENTEUSE PREGABALINE:

Vue d'ensemble

La prégabaline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, subit un métabolisme négligeable chez l'homme ($\leq 2\%$ 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, hypoglycémiant 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.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

PREGABALIN AVERTISSEMENTS:

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:

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.

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 foetale 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 (oeufs, 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.

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

La prégabaline peut avoir une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire et à utiliser Machines. La prégabaline peut provoquer des étourdissements et de la somnolence et peut donc la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Il est conseillé aux patients de ne pas conduire, utiliser des machines complexes ou activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce que l'on sache si ce médicament affecte leur capacité à réaliser ces activités.

4.8. Effets indésirables

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'œdème 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 préclinique 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.

4.9. Surdosage

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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

PREGABALIN:

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'imité 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.

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 $\alpha 2\text{-}\delta$ des canaux calciques voltage-dépendants.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

PREGABALIN:

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 $\geq 90\%$ 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 $t_{1/2}$ 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 ($\geq 5\%$ 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).

MÉCOBALAMINE:

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Il n'y a pas d'article spécifique pour PBREN M 75 sur l'association en référence aux études précliniques et de toxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sr. No.	Nom des excipients
1.	Mannitol
2.	Micro cellulose cristalline (PH 102)
3.	Dioxyde de silicium colloïdal
4.	Talc purifié
5.	Stéarate de zinc
6.	Enveloppe vide de la capsule de gélatine dure avec capuchon jaune doré et corps jaune doré de taille "2"

6.2. Incompatibilités

N'est pas applicable

6.3. Durée de conservation

24 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 1) Pbrén M 75 est disponible sous forme de blister de 10 gélules dans un moncarton avec une notice. Ces 10 moncartons sont emballés dans un emballage extérieur.
- 2) Pbrén 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) Pbrén 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.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

N'est pas applicable

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

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

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

N'est pas applicable

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

N'est pas applicable

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

N'est pas applicable

11. DOSIMETRIE

N'est pas applicable

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

N'est pas applicable