



Pregabalin & Mecobalamin Capsules

Composition

Each hard gelatin capsule contains:

Pregabalin 75 mg

Mecobalamin 750 mcg

Approved colours used in capsule shell.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic properties

Pregabalin

Mechanism of Action:

Pregabalin binds with high affinity to the alpha₂-delta site (an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels) in central nervous system tissues. Although the mechanism of action of pregabalin is unknown, results with genetically modified mice and with compounds structurally related to pregabalin (such as gabapentin) suggest that binding to the alpha₂-delta subunit may be involved in pregabalin's antinociceptive and antiseizure effects in animal models. In vitro, pregabalin reduces the calcium dependent release of several neurotransmitters, possibly by modulation of calcium channel function. While pregabalin is a structural derivative of the inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), it does not bind directly to GABA (A) & GABA (B), or benzodiazepine receptors, does not augment GABA(A) responses in cultured neurons, does not alter rat brain GABA concentration or have acute effects on GABA uptake or degradation. However, in cultured neurons prolonged application of pregabalin increases the density of GABA transporter protein and increases the rate of functional GABA transport. Pregabalin does not block sodium channels, is not active at opiate receptors, and does not alter cyclo-oxygenase enzyme activity. It is inactive at serotonin and dopamine receptors and does not inhibit dopamine, serotonin, or noradrenaline reuptake.

Mecobalamin

Mecobalamin is the neurologically active form of vitamin B₁₂, which increases myelin sheath formation and regenerates neurons. Mecobalamin (Methyl-B₁₂) is one of the two forms of biologically active vitamin B₁₂. Methyl-B₁₂ is the principal form of circulating vitamin B₁₂, hence the form which is transported into peripheral tissue. Methyl-B₁₂ is absorbed by the intestine by a specific mechanism which uses the intrinsic factor and by a diffusion process in which approximately 1% of the ingested dose is absorbed. Cyanocobalamin and hydroxycobalamin are forms of the vitamin that require conversion to mecobalamin.

Pharmacokinetic properties

Pregabalin is well absorbed after oral administration.

It is eliminated largely by renal excretion.

It has elimination half-life of about 6 hours.

Absorption and Distribution:

Following oral administration of Pregabalin capsules under fasting conditions, peak plasma concentrations occurs within 1.5 hours. Pregabalin oral bioavailability is ≈90% and is independent of dose. Following single (25 to 300 mg) and multiple dose (75 to 900 mg/day) administration, maximum plasma concentration (C_{max}) and area under plasma concentration time curve (AUC) values increase linearly. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. Multiple doses pharmacokinetics can be predicted from single dose data.

The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food, resulting in decrease in C_{max} of approximately 25% to 30% and increase in T_{max} to approximately 3 hours. However administration of pregabalin with food has no clinically relevant effect on total absorption of Pregabalin. Therefore, pregabalin can be taken with or without food.

Pregabalin does not bind to plasma proteins. The apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.5 l/kg. Pregabalin is a substrate for system L transporter which is responsible for the transport of large amino acid across the brain barrier. Although there are no data in humans, pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in milk of lactating rats.

Metabolism and Elimination:

Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabeled pregabalin, approximately 90% of the administered dose was recovered in urine as unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of dose. In preclinical studies, pregabalin (S-enantiomer) did not undergo racemization to the R-enantiomer in mice, rats, rabbits or monkey.

Pregabalin is eliminated from systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug with a mean elimination half life of 6.3 hours in subject with normal renal function. Mean renal clearance was estimated to be 67.0 to 80.9 mL/min in young healthy subjects. Because pregabalin is not bound to plasma proteins this clearance rate indicates that renal tubular reabsorption is involved. Pregabalin elimination is nearly proportional to creatinine clearance.

Indications

Management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy.

Management of post herpetic Neuralgia.

Adjunct therapy for adult patient with partial onset of seizures.

Management of Fibromyalgia.

Posology and method of administration

Route of administration: Oral use

Pregabalin and Mecobalamin capsules can be taken with or without food. Dose may be increased up to 300 mg pregabalin/day within one week based on efficacy and tolerability. Dose need not to be adjusted in case of renal dysfunction.

Contraindications

Pregabalin and Mecobalamin capsules are contra-indicated in patients with known hypersensitivity to pregabalin or mecobalamin or any of its components. Angioedema and hypersensitivity reactions have occurred in patients receiving pregabalin therapy.

Warnings and precautions for use

Pregabalin

Angioedema and hypersensitivity may occur. Withdraw pregabalin gradually to minimize the potential of increased seizure frequency in

patients with seizure disorders. Increases the risk of suicidal thoughts or behavior. May cause peripheral edema, dizziness, somnolence and weight gain. Following abrupt or rapid discontinuation, patients have reported symptoms including insomnia, nausea, headache, and diarrhea. Taper gradually over a minimum of 1 week. High incidence of hemangiosarcoma was identified in two different strains of mice when administered pregabalin. Clinical significance of this finding is unknown. Inform patients to notify their physician if changes in vision occur. Discontinue treatment with pregabalin if myopathy is diagnosed or suspected or if markedly elevated creatine kinase levels occur. May cause decrease in platelet count and PR interval prolongation.

Mecobalamin

Should not be used for >1 month in patients if no clinically therapeutic outcome is observed. Susceptible to photolysis, hence caution should be taken so as not to expose the capsules to direct light.

Drug interactions

Pregabalin

Since pregabalin is predominantly 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, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.

In vivo studies and population pharmacokinetic analysis

Accordingly, in in vivo studies no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance. Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl oestradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance.

Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. In controlled clinical trials, multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. In the postmarketing experience, there are reports of respiratory failure and coma in patients taking pregabalin and other CNS depressant medicinal products. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.

Mecobalamin

These may cause side effects, but many people have no, or minor, side effects. Check with your doctor if any of these most COMMON side effects persist or become bothersome:

Bloated feeling; headache; itching; mild diarrhea; mild fever; nausea; vomiting.

Seek medical attention right away if any of these SEVERE side effects occur:

Severe allergic reactions (rash; hives; difficulty breathing; tightness in the chest; swelling of the mouth, face, lips, or tongue); lower back or side pain.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

Anti-epileptic drugs (AEDs) have the potential to affect fetal development throughout pregnancy. Considering the broad therapeutic indications of pregabalin (PGB) and its potential teratogenic effects, it's advisable to avoid this drug during pregnancy.

Lactation

It is not known if pregabalin is excreted in the breast milk of humans; however, it is present in the milk of rats. Therefore, breast-feeding is not recommended during treatment with pregabalin.

Side effects

Pregabalin

The common adverse effects of pregabalin are dizziness, somnolence, dry mouth, edema, blurred vision, weight gain, and "thinking abnormal" (primarily difficulty with concentration/attention).

Mecobalamin

Mecobalamin is relatively safe and devoid of side effects. Could infrequently cause pulmonary oedema, CHF, peripheral vascular thrombosis, polycythemia vera, mild transient diarrhea, itching, transitory exanthema, feeling of swelling of entire body.

Overdosage and its Treatment

Pregabalin seems to be relatively benign in overdose. There is a report of an overdose where 8 grams of Pregabalin were taken with no clinically unexpected effects arising, and a report of an 11.5 gram overdose with more serious consequences. General supportive care of the patient is indicated, and in overdose side effects such as agitation, coma, seizures, haemopoietic suppression, sinus tachycardia, and urinary retention are possible.

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.

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. Standard hemodialysis procedures result in significant clearance of pregabalin (approximately 50% in 4 hours).

Storage condition

Store below 30°C. Protect from light and moisture. Keep the medicine out of reach of children.

SHELF LIFE: 24 months

PRESENTATION: 1 Blister of 10 Capsules and 3 Blisters of 10 Capsules in a printed carton with a package insert.

Code No.: HP/107/07



A Product of :

Strides Pharma Science Limited

Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, India.

ReNerve P

Prégabaline & Mécobalamine Gélules

Composition: Chaque gélule de gelatin à enveloppes dures contient
Prégabaline 75 mg
Mécobalamine 750 mcg
Couleur recommandée pour les gélules.

Propriétés Pharmacologique: Propriétés Pharmacodynamique

Prégabaline

Mécanisme d'Action:

La Prégabaline se lie avec une grande affinité pour le site alpha, -delta (une sous-unité auxiliaire de canaux calciques voltage-dépendants) dans les tissus du système nerveux central. Bien que le mécanisme d'action de la Prégabaline est inconnue, les résultats obtenus sur des souris génétiquement modifiées et des composés de structure apparentée à la Prégabaline (tels que la gabapentine) suggèrent que la liaison à la sous-unité alpha-delta peuvent être impliqués dans des effets antinociceptifs et anticonvulsivants de la Prégabaline dans des modèles animaux. In vitro, la Prégabaline réduit la libération de plusieurs neurotransmetteurs calcique-dépendants, éventuellement en fonction de la modulation des canaux calciques. Bien que la Prégabaline est un dérivé structurel du neuro-transmetteur inhibiteur d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), il ne se lie pas directement au GABA (A) et GABA (B), ou des récepteurs aux benzodiazépines, n'augmente pas le GABA (A) des réponses à des neurones en culture, ne modifie pas la concentration de GABA cérébral de rat ou des effets aigus sur l'absorption de GABA ou de dégradation. Cependant, dans des neurones en culture prolongée l'utilisation de prégabaline augmente la densité de la protéine transporteur de GABA et augmente la vitesse de transport du GABA fonctionnel. Prégabaline ne bloque pas les canaux sodiques, n'est pas actif sur les récepteurs opiacés, et ne modifie pas l'activité enzymatique de la cyclooxygénase. Il est inactif à la sérotonine et de dopamine et n'inhibe pas la dopamine, la sérotonine, ou la recapture de noradrénaline

Mécobalamine

La Mécobalamine est la forme neurologiquement active de la vitamine B12, ce qui augmente la formation de la gaine de myéline et régénère les neurones. Mécobalamine (méthyl-B₁₂) est l'une des deux formes de la vitamine B12 biologiquement active. Méthyl-B₁₂, est la principale forme de circulation de la vitamine B12, donc la forme qui est transporté dans les tissus périphériques. Méthyl-B₁₂ est absorbé par l'intestin par un mécanisme spécifique qui utilise le facteur intrinsèque et par un processus de diffusion dans lequel environ 1% de la dose ingérée est absorbée. Cyanocobalamine et hydroxycobalamine sont des formes de la vitamine qui nécessitent une conversion à la Mécobalamine.

Propriétés Pharmacocinétiques

Prégabaline est absorbé après administration orale.

Il est largement éliminé par voie rénale.

La demi-vie d'élimination est d'environ 6 heures.

Absorption et Distribution:

Après administration orale de Prégabaline gélules dans des conditions de jeûne, les concentrations plasmatiques maximales se produisent en moins de 1,5 heures. La biodisponibilité Prégabaline après une prise orale est de 90% et est indépendante de la dose. Suite à une dose unique (25 à 300 mg) et multiple (75 à 900 mg / jour), la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe plasmatique du temps de concentration (AUC) des valeurs augmentent linéairement. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dans les 24 à 48 heures. La pharmacocinétique des doses multiples peut être prédite à partir des données d'une dose unique.

Le taux d'absorption de la Prégabaline est diminué lorsqu'il est administré avec de la nourriture, ce qui entraîne la diminution de la C_{max} d'environ 25% à 30% et augmentation du T_{max} d'environ 3 heures. Cependant l'administration de la Prégabaline avec de la nourriture n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'absorption totale de Prégabaline. Par conséquent, la Prégabaline peut être pris avec ou sans nourriture.

La Prégabaline ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent de la Prégabaline après administration orale est d'environ 0,5 L / kg. La Prégabaline est un substrat pour le système L transporteur qui est responsable du transport de gros acides aminés à travers la barrière hémato-encéphalique. Bien qu'il n'existe pas de données chez l'homme, la Prégabaline a été démontré de traverser le placenta chez les rates et est présente dans le lait de rates allaitantes.

Métabolisme et Elimination:

Prégabaline subit un métabolisme négligeable chez les humains. Après une dose de Prégabaline radiomarque, environ 90% de la dose administrée a été retrouvée dans les urines sous forme de Prégabaline inchangée. Le dérivé N-méthylé de la Prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline retrouvé dans l'urine, représentait 0,9% de la dose. Dans des études précliniques, la Prégabaline (énantiomère S) n'a pas subi de racémisation de l'énantiomère R dans des souris, des rats, des lapins ou des singes.

La Prégabaline est éliminée de la circulation générale principalement par voie rénale sous forme inchangée avec une demi-vie d'élimination moyenne de 6,3 heures dans les sujets avec une fonction rénale normale. Signifie la clairance rénale a été estimée à 67,0 à 80,9 mL / min chez les sujets jeunes en bonne santé. Parce que la Prégabaline n'est pas lié aux protéines plasmatiques ce taux de clairance indique que la réabsorption tubulaire rénale est impliquée. L'élimination de la Prégabaline est presque proportionnelle à la clairance de la créatinine.

Indications

Traitement de douleur neuropathiques périphériques diabétique

Gestion de névralgie post-herpétique.

Traitement d'appoint pour le patient adulte avec une apparition partielle des crises.

Traitement de Fibromyalgie.

Posologie et méthode d'administration

Voie d'administration: Voie orale Prégabaline et Mécobalamine Gélules peuvent être pris avec ou sans nourriture. La dose peut être augmentée jusqu'à 300 mg de Prégabaline / jour en une semaine en fonction de l'efficacité et la tolérance. Aucun ajustement de dose n'est nécessaire en cas de dysfonctionnement rénal.

Contre-Indications

Prégabaline et Mécobalamine Gélules sont contre-indiqués chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la Prégabaline ou Mécobalamine ou un de ses composants. Œdème de Quincke et des réactions d'hypersensibilité sont survenues chez des patients traités par la Prégabaline

Avertissements et Précaution d'emploi

Prégabaline

L'angioedème et une hypersensibilité peuvent survenir. Retirer la

Prégabaline progressivement afin de minimiser le potentiel de l'augmentation de la fréquence des crises chez les patients souffrant de troubles épileptiques. Augmente le risque de pensées ou de comportement de se suicider. Peut provoquer un œdème périphérique, des étourdissements, de la somnolence et le gain de poids. Après l'arrêt brusque ou rapide, les patients ont signalé des symptômes tels que l'insomnie, des nausées, des maux de tête et la diarrhée. Taper progressivement sur une période minimum de 1 semaine. L'incidence élevée des angiosarcomes a été identifié dans deux souches différentes de souris lorsqu'ils sont pris la Prégabaline. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Les patients doivent informer leur médecin si des changements dans la vision se produisent. Interrompre le traitement par la Prégabaline si la myopathie est diagnostiquée ou soupçonnée ou en cas d'élévation des niveaux de créatine kinase. Peut causer la diminution de la numération plaquettaire et prolongation de l'intervalle PR.

Mécobalamine

Ne doit pas être utilisé pour > 1 mois chez les patients si aucun résultat thérapeutique est observée cliniquement. Sensible à la photolyse, donc il faut faire attention afin de ne pas exposer les gélules à la lumière directe.

Interactions Médicamenteuses

Prégabaline

Puisque la Prégabaline est essentiellement éliminé sous forme inchangée dans les urines, subit le métabolisme négligeable chez les humains (<2% de la dose est retrouvée dans les urines sous forme de métabolites), qu'elle n'inhibe pas le métabolisme des médicaments in vitro et n'est pas lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable de produire, ou être soumis à des interactions pharmacocinétiques.

Les études in vivo et l'analyse pharmacocinétique de population

Par conséquent, dans les études in vivo aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée entre la Prégabaline et la phénytoïne, la carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, la gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou de l'éthanol. L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que les antidiabétiques oraux, les diurétiques, l'insuline, le phénobarbital, la tiagabine et le topiramate, n'avaient pas d'effet cliniquement significatif sur la clairance de la prégabaline. L'administration concomitante de prégabaline avec les contraceptifs oraux noréthistérone et / ou l'éthinylestradiol n'influence pas les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre substance.

La Prégabaline peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam. Dans les essais cliniques contrôlés, des doses orales multiples de prégabaline en administration concomitante avec l'oxycodone, le lorazépam ou l'éthanol n'ont pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la fonction respiratoire. Dans l'expérience post-commercialisation, des notifications d'insuffisance respiratoire et de coma chez des patients sous Prégabaline et autres médicaments déprimeurs du SNC. La Prégabaline semble s'ajouter à l'altération de la fonction cognitive et la motricité globale causée par l'oxycodone.

Mécobalamine

Ceux-ci peuvent causer des effets secondaires, mais beaucoup de gens n'ont pas, ou mineures, des effets secondaires. Vérifiez auprès de votre médecin si l'un de ces effets indésirables les plus courants persistent ou deviennent inconfortables: Sensation de ballonnement; maux de tête; démanagements; diarrhée légère; une légère fièvre; nausées; des vomissements. Consulter un médecin immédiatement si l'un de ces effets secondaires graves se produisent: De graves réactions allergiques (éruption cutanée, urticaire, difficulté à respirer, sensation d'oppression dans la poitrine, enflure de la bouche, du visage, des lèvres ou de la langue); au bas du dos ou des douleurs de côté.

Grossesse et Allaitement

Grossesse

Les médicaments antiepileptiques ont le potentiel d'affecter le développement du fœtus pendant la grossesse. Considérant les grandes indications thérapeutiques de la Prégabaline et ses effets tératogènes potentiels, il est conseillé d'éviter ce médicament pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si la Prégabaline est éliminée dans le lait maternel; Cependant, il est présent dans le lait de rats. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par la Prégabaline.

Effets Indésirables

Prégabaline

Les effets indésirables les plus fréquents de la Prégabaline sont les étourdissements, la somnolence, la sécheresse de la bouche, un œdème, une vision floue, gain de poids, et «troubles de la pensée» (principalement de la difficulté avec la concentration / attention).

Mécobalamine

Mécobalamine est relativement sûre et dépourvue d'effets secondaires. Peut rarement provoquer un œdème pulmonaire, CHF, thrombose vasculaire périphérique, la maladie de Vaquez, la diarrhée passagère, démanagements, exanthème transitoire, sensation de gonflement de tout le corps.

Surdosage/Traitement

La Prégabaline semble être relativement bénigne en cas de surdosage. Il s'agit d'un rapport d'une overdose où 8 grammes de Prégabaline ont été prises sans effets cliniquement imprévus décollant, et un rapport d'une overdose de 11,5 grammes avec des conséquences plus graves. Un soin de soutien général du patient est indiqué, et des effets secondaires de surdosage tels que l'agitation, coma, convulsions, la suppression hématopoïétique, tachycardie sinusale, et la rétention urinaire sont possibles.

Traitement et Prises en charge du surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec la Prégabaline. Si nécessaire, l'élimination de médicament non absorbé peut être tentée par vomissement ou lavage gastrique; précautions habituelles doivent être prises pour maintenir les voies respiratoires. Soins de soutien général du patient est indiqué en incluant la surveillance des signes vitaux et observation de l'état clinique du patient. Bien que l'hémodialyse n'a pas été effectuée dans les quelques cas connus de surdosage, il peut être indiqué par l'état clinique du patient ou chez les patients présentant une insuffisance rénale significative. Les procédures d'hémodialyse standard donnent lieu à un dégagement important de la Prégabaline (environ 50% en 4 heures).

Conservation: Conserver en dessous de 30°C. À l'abri de la chaleur et l'humidité. Tenir tous médicaments hors de portée des enfants.

Durée de Conservation: 24 mois

PRESENTATION: 1 Blistre de 10 Gélules et 3 Blisters de 10 Gélules dans une boîte avec notice.

LISTE 1

A ne délivrer que sur ordonnance

Un produit de:



Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekaha II, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, Inde.



2772

STR-PFA

8772