



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

COMPOSITION

CABALIN 25

Each hard gelatin capsule contains:
Pregabalin 25mg

CABALIN 75

Each hard gelatin capsule contains:
Pregabalin 75mg

CABALIN 150

Each hard gelatin capsule contains:
Pregabalin 150mg

Pregabalin is a gamma-aminobutyric acid analogue ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid. It binds to an auxiliary subunit (alpha-delta protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system, potentially displacing [³H]-gabapentin.

INDICATIONS

Neuropathic pain

Pregabalin is indicated for the treatment of neuropathic pain in adults.

Epilepsy

Pregabalin is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalization.

Generalized Anxiety Disorder

Pregabalin is indicated for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in adults.

DOSE AND ADMINISTRATION

The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.

Pregabalin may be taken with or without food.

Neuropathic pain

Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dosage may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval.

Epilepsy

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dosage may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dosage of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Discontinuation of Pregabalin

If Pregabalin has to be discontinued either in neuropathic pain or epilepsy, it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week.

Patients with renal impairment

Dosage reduction in patients with compromised renal function must be individualised according to creatinine clearance (CL_{CR})

For patients receiving haemodialysis, the Pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function. In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4-hour haemodialysis treatment

Use in patients with hepatic impairment

No dosage adjustment is required for patients with hepatic impairment.

Use in children and adolescents (12 to 17 years of age)

The safety and effectiveness of Pregabalin in pediatric patients below the age of 12 years and adolescents has not been established.

The use in children is not recommended.

Use in the elderly (over 65 years of age)

Elderly patients may require a dose reduction of Pregabalin due to a decreased renal function

CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

SPECIAL WARNING AND PRECAUTIONS FOR USE

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose- galactose malabsorption should not take this medicine.

Some diabetic patients who gain weight on Pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medications.

Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medication.

There are insufficient data for the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products, once seizure control with Pregabalin in the add-on situation has been reached. In order to reach monotherapy on Pregabalin.

After discontinuation of short-term and long-term treatment with Pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea and diarrhoea.

There have been post-marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving Pregabalin. In short-term trials of patients without clinically significant heart or peripheral vascular disease, there was no apparent association between peripheral edema and cardiovascular complications such as hypertension or congestive heart failure. Because there are limited data on severe congestive heart failure patients, Pregabalin should be used with caution in these patients.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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.

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.

Multiple oral doses of Pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone. Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate data on the use of Pregabalin in pregnant women.

Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk to humans is unknown. Therefore Pregabalin should not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus. Effective contraception must be used in women of childbearing potential.

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.

Effects on ability to drive and use machines

Pregabalin may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medication affects their ability to perform these activities.

UNDESIRABLE EFFECTS

The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence.

Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity.

In all controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 13% for patients receiving Pregabalin and 7% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from Pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence.

Immune system disorder: Allergic reaction, hypersensitivity

Nervous system disorders: Headache

Cardiac disorders: Congestive heart failure

Gastrointestinal disorders: Swollen tongue, diarrhea, nausea

Skin and subcutaneous tissue disorders: Face swelling, pruritus

OVERDOSE

In overdoses up to 15 g, no unexpected adverse reactions were reported. Treatment of Pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antiepileptics, ATC code: N03AX16

The active substance, Pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue ((S)-3 (aminomethyl)-5-methylhexanoic acid)

Mechanism of action

Pregabalin binds to an auxiliary subunit (α₂δ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system, potentially displacing [³H]-gabapentin.

Pharmacokinetic properties

Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.

Absorption:

Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be ≥90% and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of Pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours. However, administration of Pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of Pregabalin absorption.

Distribution:

In preclinical studies, Pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. In humans, the apparent volume of distribution of Pregabalin following oral administration is approximately 0.56 l/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.

Metabolism:

Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled 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. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of Pregabalin S-enantiomer to the R-enantiomer.

Elimination:

Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug.

Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of Pregabalin.

Renal impairment

Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, Pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis (following a 4 hour haemodialysis treatment plasma Pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dosage reduction in patients with renal impairment and dosage supplementation following haemodialysis is necessary.

Hepatic impairment

No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. Since Pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter Pregabalin plasma concentrations.

Elderly (over 65 years of age)

Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in Pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of Pregabalin dose may be required in patients who have age related compromised renal function.

PRESENTATION

Blister of 12 capsules.

STORAGE

Store in a dry place below 30°C. Protect from Light.

Keep out of reach of Children.

Made in India by:



CACHET PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Village-Thana, Baddi, Distt.-Solani, Himachal Pradesh-173205.
H.O. 415, Shah Nahar, Worli, Mumbai-400018, INDIA.
www.cachetindia.com

Size: 250 x 230 mm



Product Name : **Cabalin 25/75/150 mg Tab Insert**

Packing Details :

Packing Style : Insert (Folded)

Dimensions : 250.00 X230.00 mm

Item Code : PL1003

Specification : White Maplitho Paper 60 GSM

Colours : Black

Manufacturing Details :

Location : Baddi

Mfg. Lic. No. : NA

Barcode No. : NA

Category : Export

Country : Rwanda

Artwork Details :

Designed by : Sachin

Created Date : 15/11/2017

Correction Date :

Modified Date :

Revision No. :

Design by



Regulatory Dept.

R & D Dept.

Factory

260 mm

250 mm



Pour l'usage d'un médecin, d'un hôpital ou d'un laboratoire enregistré seulement.

COMPOSITION

CABALIN 25
Chaque gélule de gélatine dure contient :
Pregabaline 25 mg

CABALIN 75
Chaque gélule de gélatine dure contient :
Pregabaline 75 mg

CABALIN 150
Chaque gélule de gélatine dure contient :
Pregabaline 150 mg

La pregabaline est un analogue ((S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque) de l'acide gamma-aminobutyrique. Elle se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, déplaçant potentiellement la [3H]-gabapentine.

INDICATIONS

Douleur neuropathique

La pregabaline est indiquée pour le traitement de la douleur neuropathique chez les adultes.

Épilepsie

La pregabaline est indiquée en tant que traitement d'appoint chez les adultes souffrant de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Trouble d'anxiété généralisé

La pregabaline est indiquée pour le traitement du trouble d'anxiété généralisé (TAG) chez les adultes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La gamme posologique est de 150 à 600 mg par jour, administrés en deux ou trois doses fractionnées. La pregabaline peut être prise avec ou sans nourriture.

Douleur neuropathique

Le traitement par pregabaline peut être initié à une dose de 150 mg par jour. Selon la réponse et la tolérance du patient individuel, la posologie peut être augmentée à 300 mg par jour après un intervalle de 3 à 7 jours et, si nécessaire, à une dose maximale de 600 mg par jour après un intervalle supplémentaire de 7 jours.

Épilepsie

Le traitement par pregabaline peut être initié à une dose de 150 mg par jour. Sur la base de la réponse et de la tolérance du patient individuel, la posologie peut être augmentée à 300 mg par jour après 1 semaine. La posologie maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après une semaine supplémentaire.

Arrêt de Pregabalin

Si le traitement par pregabaline doit être arrêté en raison d'une douleur neuropathique ou d'une épilepsie, il est recommandé que cela s'effectue progressivement sur une période minimale d'une semaine.

Patients présentant une insuffisance rénale

La réduction posologique chez les patients dont la fonction rénale est compromise doit être individualisée en fonction de la clairance de la créatinine (Cl_{cr}).

Pour les patients sous hémodialyse, la posologie quotidienne de Pregabalin doit être ajustée en fonction de la fonction rénale. En plus de la dose quotidienne, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque séance d'hémodialyse de 4 heures.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

Utilisation chez les enfants et adolescents (entre 12 et 17 ans)

La sécurité et l'efficacité de la Pregabalin chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans et chez les adolescents n'ont pas été établies. L'utilisation chez les enfants est déconseillée.

Utilisation chez les personnes âgées (plus de 65 ans)

Les patients âgés peuvent avoir besoin d'une réduction de la dose de Pregabalin en raison d'une diminution de la fonction rénale.

CONTRE-INDICATIONS

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

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un problème de malabsorption de glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Un ajustement posologique des médicaments hypoglycémiants peut être nécessaire chez les patients diabétiques qui prennent du poids pendant le traitement par Pregabalin.

Le traitement par pregabaline a été associé à des étourdissements et à de la somnolence, ce qui pourrait augmenter la fréquence des blessures accidentelles (chute) dans la population âgée. Par conséquent, les patients doivent être avisés de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

Il n'existe pas assez de données sur le sevrage des médicaments antiléptiques concomitants, une fois que le contrôle des crises a été atteint avec Pregabalin dans la situation supplémentaire, afin d'établir la monothérapie par Pregabalin.

Après l'arrêt du traitement à court et à long terme par Pregabalin, des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les effets suivants ont été observés : insomnie, maux de tête, nausées et diarrhée.

Il y a eu des rapports post-commercialisation d'insuffisance cardiaque congestive chez certains patients recevant la Pregabalin. Dans les essais à court terme portant sur des patients sans maladie cardiaque ou vasculaire périphérique cliniquement significative, il n'y avait aucune association apparente entre l'œdème périphérique et les complications cardiovasculaires telles que l'hypertension ou l'insuffisance cardiaque congestive. Étant donné qu'il n'existe que des données limitées sur les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive, la Pregabalin doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Étant donné que la Pregabalin est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, est très faiblement métabolisée chez les humains (< 2% d'une 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, elle est peu susceptible de produire d'être sujet à des interactions pharmacocinétiques.

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement pertinente n'a été observée entre la Pregabalin et la phénytoïne, le carbamazépine, l'acide valproïque, la lamotrigine, le gabapentine, le lorazépam, l'oxycodone ou 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 aucun effet cliniquement significatif sur la clairance de la Pregabalin.

La co-administration de pregabalin avec des contraceptifs oraux tels que la norethistérone et / ou l'éthinylestradiol n'influence pas la pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'une ou l'autre substance.

La co-administration de doses multiples de Pregabalin avec de l'oxycodone, du lorazépam ou de l'éthanol n'a pas entraîné d'effets cliniquement importants sur la respiration. La pregabalin semble être additive dans l'altération de la fonction cognitive et la motricité globale causée par l'oxycodone. La pregabalin peut potentialiser les effets de l'éthanol et du lorazépam.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée adéquate sur l'utilisation de la Pregabalin chez les femmes enceintes. Les études sur les animaux montrant une

reproactivité, Le risque potentiel pour les humains est inconnu. Par conséquent, la Pregabalin ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins que les avantages pour la mère ne surpassent clairement le risque potentiel pour le fœtus. Une contraception efficace doit être utilisée chez les femmes en âge de procréer.

Allaitement

On ne sait pas si la Pregabalin est excrétée dans le lait maternel des humains ; cependant, elle est présente dans le lait des rates. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant le traitement par Pregabalin.

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

La pregabalin peut provoquer des étourdissements et de la somnolence et peut donc influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients sont avisés de ne pas conduire, opérer des machines complexes ou s'engager dans d'autres activités potentiellement dangereuses jusqu'à ce qu'ils sachent si ce médicament affecte leur capacité à effectuer ces activités.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les étourdissements et la somnolence.

Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. Dans toutes les études contrôlées, le taux d'abandon dû aux effets indésirables était de 13% chez les patients recevant la Pregabalin et de 7% chez les patients recevant le placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à un abandon dans les groupes de traitement par Pregabalin ont été les étourdissements et la somnolence.

Troubles du système immunitaire : Réaction allergique, hypersensibilité

Troubles du système nerveux : Maux de tête

Troubles cardiaques : Insuffisance cardiaque congestive

Troubles gastro-intestinaux : Langue enflée, diarrhée, nausées

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : Gonflement du visage, prurit

SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage atteignant 15 g, aucun effet indésirable inattendu n'a été rapporté.

Le traitement d'un surdosage avec la pregabalin devrait comprendre des mesures de soutien générales et pourrait inclure une hémodialyse si nécessaire.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Antiléptiques, code ATC : N03AX16

La substance active, la Pregabalin, est un analogue ((S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque) de l'acide gamma-aminobutyrique.

Mécanisme d'action

La pregabalin se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine $\alpha\delta$) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, déplaçant potentiellement la [3H]-gabapentine.

Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la pregabalin à l'état d'équilibre est similaire chez les volontaires sains, les patients épileptiques recevant des médicaments antiléptiques et les patients présentant une douleur chronique.

Absorption

La pregabalin est rapidement absorbée lorsqu'elle est administrée à jeun, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans l'heure suivant l'administration d'une dose unique ou de doses multiples. La biodisponibilité orale de la pregabalin est estimée à $\geq 90\%$ et est indépendante de la dose. Après l'administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dans les 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de Pregabalin est réduit lorsqu'il est administré avec de la nourriture, ce qui entraîne une diminution de la C_{max} d'environ 25 à 30% et un retard du t_{max} d'environ 2,5 heures. Cependant, l'administration de Pregabalin avec de la nourriture n'a aucun effet cliniquement significatif sur l'étendue de l'absorption de Pregabalin.

Distribution

Dans des études précliniques, il a été démontré que la Pregabalin traverse la barrière hémato-encéphalique chez les souris, les rats et les singes. Il a été démontré que la pregabalin traverse le placenta chez les rats et est présente dans le lait des rates. Chez les humains, le volume apparent de distribution de la Pregabalin après l'administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La pregabalin n'est pas liée aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

La pregabalin est très faiblement métabolisée chez les humains. Après une dose de Pregabalin radio-marquée, environ 98% de la radioactivité retrouvée dans l'urine était de la pregabalin sous forme inchangée. Le dérivé N-méthyle de la Pregabalin, le principal métabolite de la Pregabalin présent dans l'urine, représentait 0,9% de la dose. Dans les études précliniques, il n'y avait aucune indication de racémisation de l'énantiomère S de la pregabalin en énantiomère R.

Élimination

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

La demi-vie d'élimination moyenne de la pregabalin est de 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale de la pregabalin sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine.

Paramètres pharmacocinétiques des populations particulières

Sexe Les essais cliniques indiquent que le sexe n'a pas d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de Pregabalin.

Insuffisance rénale

La clairance de la pregabalin est directement proportionnelle à la clairance de la créatinine. De plus, la Pregabalin est efficacement éliminée du plasma par hémodialyse (après une séance d'hémodialyse de 4 heures, les concentrations plasmatiques de la Pregabalin sont réduites d'environ 50%). Étant donné que l'élimination rénale est la principale voie d'élimination, une réduction posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale et un complément de dose après l'hémodialyse sont nécessaires.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. Étant donné que la pregabalin ne subit pas de métabolisme important et qu'elle est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine, on ne peut pas s'attendre à ce qu'une fonction rénale altérée modifie de façon significative les concentrations plasmatiques de Pregabalin.

Personnes âgées (plus de 65 ans)

La clairance de la pregabalin tend à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale de la Pregabalin correspond à la diminution de la clairance de la créatinine associée à l'âge. Une réduction de la dose de Pregabalin peut être nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale compromise en rapport avec l'âge.

PRÉSENTATION

Cister de 12 gélules.

CONSERVATION

Conserver dans un endroit sec en dessous de 30°C. Protéger de la lumière.
Garder hors de la portée des enfants.

Fabriquée en Inde par :



CACHET PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
Village-Hansa, Baddi, Distt.-Solan, Himachal Pradesh-173205,
H.O.: 415, Shah Nahar, Worli, Mumbai-400018, INDIA,
www.cachetindia.com

PL1003