

# NERVILIN CAPSULES

## (Gélules de prégabaline 150mg)

**Composition:** Chaque gélule contient: 150 mg de prégabaline

**Pharmacologie:** Prégabaline est un nouveau médicament anticonvulsivant indiqué comme le traitement des crises partielles et pour certains types de douleur neuropathique. La prégabaline se lie à la sous-unité alpha-2-delta canal calcique voltage-dépendante par la tension dans le système nerveux central. La prégabaline se lie avec une forte affinité au site alpha-2-delta (une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants) dans les tissus du système nerveux central est impliquée dans les effets antinociceptifs et antiseizure de la prégabaline. In vitro, la prégabaline réduit la libération dépendante du calcium de plusieurs neurotransmetteurs, éventuellement par modulation de la fonction de canal calcique. Bien que la prégabaline soit un dérivé structural de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibiteur, elle ne se lie pas directement aux récepteurs du GABA ou de la benzodiazépine.

**Pharmacocinétique:** La prégabaline 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 prégabaline est estimée à  $\geq 90\%$  et est indépendante de la dose. Après administration répétée, l'état d'équilibre est atteint dans les 24 à 48 heures. Le taux d'absorption de la prégabaline est diminué lorsqu'il est administré avec de la nourriture, ce qui entraîne une diminution de la  $C_{max}$  d'environ 25-30% et un délai de  $t_{max}$  à environ 2,5 heures. Chez l'homme, le volume de distribution apparent de la prégabaline après administration orale est d'environ 0,56 l/kg. La prégabaline n'est pas liée aux protéines plasmatiques. La prégabaline subit un métabolisme négligeable chez l'homme. Après une dose de prégabaline radiomarquée, environ 98% de la radioactivité retrouvée dans les urines était sous forme de prégabaline sous forme inchangée. Le dérivé N-méthyle de la prégabaline, le principal métabolite de la prégabaline présent dans l'urine, représentait 0,9% de la dose. La prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale en tant que médicament inchangé. La demi-vie d'élimination moyenne est de 6,3 heures. La clairance plasmatique et la clairance rénale sont directement proportionnelles à la clairance de la créatinine. Une adaptation de la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une hémodialyse est nécessaire. La prégabaline est efficacement éliminée du plasma par hémodialyse (après un traitement de 4 heures par hémodialyse, les concentrations plasmatiques de prégabaline sont réduites d'environ 50%). L'élimination rénale étant la principale voie d'élimination, il est nécessaire de réduire la dose chez les patients insuffisants rénaux et de prendre une dose supplémentaire après une hémodialyse. Patients pédiatriques atteints d'épilepsie (groupes d'âge: 1 à 23 mois, 2 à 6 ans, 7 à 11 ans et 12 à 16 ans) à des doses de 2,5, 5, 10 et 15 mg/kg/jour dans le cadre d'une étude de pharmacocinétique et de tolérabilité.

Après l'administration orale de prégabaline chez les patients pédiatriques à jeun, en général, le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale était similaire dans tout le groupe d'âge et était atteint 0,5 heure à 2 heures après la dose. Les paramètres de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la prégabaline ont augmenté de façon linéaire avec l'augmentation de la dose dans chaque groupe d'âge. L'ASC était inférieure de 30% chez les patients pédiatriques pesant moins de 30 kg en raison d'une clairance augmentée ajustée en fonction du poids de 43% chez ces patients par rapport aux patients pesant  $\geq 30$  kg. La demi-vie terminale de la prégabaline était en moyenne de 3 à 4 heures environ. chez les patients pédiatriques âgés de moins de 6 ans et de 4 à 6 heures chez ceux de 7 ans et plus. Une analyse pharmacocinétique de population a montré que la clairance de la créatinine était une covariable significative de la clairance orale de la prégabaline, que son poids corporel était une covariable significative du volume de distribution oral apparent de la prégabaline et que ces relations étaient similaires chez les patients pédiatriques et adultes. La pharmacocinétique de la prégabaline chez les patients de moins de 3 mois n'a pas été étudiée. Chez les personnes âgées (de plus de 65 ans), la clairance de la prégabaline a tendance à diminuer avec l'âge. Cette diminution de la clairance orale est compatible avec la diminution de la clairance de la créatinine associée au vieillissement. Une réduction de la dose de prégabaline peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale liée à l'âge. La pharmacocinétique de 150 mg de prégabaline dans mères allaitantes administrée toutes les 12 heures (dose quotidienne de 300 mg) a été évaluée chez 10 femmes allaitantes au moins 12 semaines après l'accouchement. La lactation avait peu ou pas d'influence sur la pharmacocinétique de la prégabaline. La prégabaline a été excrétée dans le lait maternel avec des concentrations moyennes à l'état d'équilibre d'environ 76% de celles du plasma maternel. La dose estimée du lait maternel (en supposant une consommation moyenne de lait de 150 ml/kg/jour) chez les femmes recevant 300 mg/jour ou la dose maximale de 600 mg/jour serait de 0,31 ou 0,62 mg/kg/jour, respectivement. Ces doses sont estimées à environ 7% de la dose totale quotidienne de la mère sur une base de mg/kg.

**Indications:** Nervilin est indiqué dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique et centrale chez l'adulte. C'est également un traitement d'appoint chez l'adulte souffrant de crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Nervilin est également indiqué pour le traitement du trouble d'anxiété généralisée (TAG) chez l'adulte.

### Posologie et administration

**Mode d'administration:** Nervilin doit être administré par voie orale. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

**Posologie:** La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises.

**Douleur neuropathique:** le traitement par prégabaline peut être instauré à une dose de 150 mg par jour en deux ou trois prises fractionnées. Sur la base de la réponse et de la tolérance du patient, la dose 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.

**Epilepsie:** le traitement par prégabaline peut être instauré avec une dose de 150 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées. Sur la base de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après une semaine. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après une semaine supplémentaire.

**Trouble d'anxiété généralisé:** La posologie varie de 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises. La nécessité d'un traitement doit être réévaluée régulièrement. Le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 mg par jour. Sur la base de la réponse et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après une semaine. Après une semaine supplémentaire, la dose peut être augmentée à 450 mg par jour. La dose maximale de 600 mg par jour peut être atteinte après une semaine supplémentaire.

**Patients présentant une insuffisance rénale:** la prégabaline est éliminée de la circulation systémique principalement par excrétion rénale en tant que médicament inchangé. La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine, la réduction de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale doit être individualisée en fonction de la clairance de la créatinine (Cl<sub>Cr</sub>), comme indiqué dans le tableau 1, à l'aide de la formule suivante: La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients sous hémodialyse, la posologie quotidienne de prégabaline doit être.

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{âge (années)}] \times \text{Poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/l})} \right] \times 0.85 \text{ pour les patientes}$$

ajustée en fonction de la fonction rénale. En plus de la dose quotidienne, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque traitement d'hémodialyse de 4 heures.

**Patients présentant une insuffisance hépatique:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. **Population pédiatrique:** la sécurité et l'efficacité de la prégabaline chez les enfants de moins de 12 ans et chez les adolescents (12-17 ans) n'ont pas été établies. **Population âgée (plus de 65 ans):** Les patients âgés peuvent nécessiter une réduction de la dose de prégabaline en raison d'une diminution de la fonction rénale.

### Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:

Certains patients diabétiques qui prennent du poids sous traitement par la prégabaline peuvent avoir besoin d'ajuster les médicaments hypoglycémiques. La prégabaline doit être immédiatement interrompue en cas de survenue de symptômes de réactions d'hypersensibilité, tels qu'un œdème de Quincke, tel qu'un gonflement du visage, de la région péri-orale ou des voies respiratoires supérieures. Le traitement à la prégabaline a été associé à des vertiges et à une somnolence, à une perte de conscience, à une confusion et à une déficience mentale susceptibles d'accroître les risques de blessures accidentelles chez les personnes âgées. Par conséquent, il est recommandé aux patients de faire preuve de prudence jusqu'à ce qu'ils soient familiarisés avec les effets potentiels du médicament.

Des symptômes de sevrage ont été observés chez certains patients. Les événements suivants ont été mentionnés: insomnie, maux de tête, nausée, anxiété, diarrhée, syndrome grippal, nervosité, dépression, douleur, convulsions, hyperhidrose et vertiges, évoquant une dépendance physique. Le patient doit en être informé au début du traitement. Nervilin contient du lactose monohydraté. Par conséquent, les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

**Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients utilisés dans la fabrication de Nervilin

**Effets secondaires:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: vertiges, somnolence, maux de tête, rhinopharyngite, augmentation de l'appétit, humeur euphorique, confusion, irritabilité, désorientation, insomnie, diminution de la libido, ataxie, coordination anormale, tremblement, dysarthrie, amnésie, troubles de la mémoire, troubles de la mémoire dans l'attention, la parésie, l'hypoaesthésie, la sédation, le déséquilibre et la léthargie. Parmi les autres: vomissements vertigineux, la nausée, constipation, la diarrhée, flatulence, distension abdominale, bouche sèche, crampes musculaires, arthralgie, mal de dos, douleur au membre, spasme cervical, dysfonction érectile, œdème périphérique, œdème, démarche anormale, chute, sensation d'ivresse, anormal, fatigue et augmentation du poids.

**Interactions médicamenteuses:** la prégabaline étant principalement excrétée dans l'urine sous forme inchangée, elle subit un métabolisme négligeable chez l'homme (<2% de la dose retrouvée dans l'urine sous forme de métabolites), elle n'inhibe pas le métabolisme du médicament. In vitro, et n'est pas lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il produise des interactions pharmacocinétiques ou en soit soumis.

**Grossesse et allaitement:** le risque potentiel pour l'homme étant inconnu, une contraception efficace doit être utilisée chez la femme en âge de procréer. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Nervilin ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (si le bénéfice pour la mère l'emporte nettement sur le risque potentiel pour le fœtus). La prégabaline est excrétée dans le lait maternel. L'effet de la prégabaline sur les nouveau-nés / nourrissons est inconnu. 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 la femme. Lors d'un essai clinique visant à évaluer l'effet de la prégabaline sur la motilité des spermatozoïdes, des sujets masculins en bonne santé ont été exposés à la prégabaline à une dose de 600 mg/jour. Après 3 mois de traitement, il n'y avait aucun effet sur la motilité des spermatozoïdes. Une étude de fertilité chez des rats femelles a montré des effets néfastes sur la reproduction. Des études de fertilité chez le rat mâle ont montré des effets indésirables sur la reproduction et le développement. La pertinence clinique de ces résultats est inconnue.

**Surdosage:** Les effets indésirables les plus souvent observés lors de l'utilisation du surdosage avec la prégabaline ont été la somnolence, l'état confusionnel, l'agitation et l'agitation.

Le traitement du surdosage en prégabaline doit inclure des mesures de soutien générales et peut inclure une hémodialyse si nécessaire.

**Présentation:** Blister de 3 x 10 par boîte.

**Conditions de stockage:** Ne pas stocker au-dessus de 30°C. Protéger de la lumière directe du soleil. Gardez tous les médicaments hors de la portée des enfants.

Fabriqué par:



**DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka**  
**P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.**

# NERVILIN CAPSULES (Pregabalin 150mg Capsules)

**Composition:** Each capsule contains: Pregabalin 150mg

**Pharmacology:** Pregabalin is a new anticonvulsant drug indicated as an add-on therapy for partial onset seizures and for certain types of neuropathic pain.

Pregabalin binds to the alpha2-delta subunit of the voltage-gated calcium channel in the central nervous system. Pregabalin binds with high affinity to the alpha2-delta site (an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels) in central nervous system tissues is involved in pregabalin's antinociceptive and antiseizure effects. In vitro, Pregabalin reduces the calcium-dependent release of several neurotransmitters, possibly by modulation of calcium channel function. Although Pregabalin is a structural derivative of inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA), it does not bind directly to GABA or benzodiazepine receptors.

**Pharmacokinetics:** 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  $\geq 90\%$  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. 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. 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. Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. Mean elimination half-life is 6.3 hours. Plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance. Dose adjustment in patients with reduced renal function or undergoing haemodialysis is necessary. 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, dose reduction in patients with renal impairment and dose supplementation following haemodialysis is necessary. Paediatric patients with epilepsy (age groups: 1 to 23 months, 2 to 6 years, 7 to 11 years and 12 to 16 years) at dose levels of 2.5, 5, 10 and 15 mg/kg/day in a pharmacokinetic and tolerability study. After oral administration of pregabalin in paediatric patients in the fasted state, in general, time to reach peak plasma concentration was similar across the entire age group and occurred 0.5 hours to 2 hours post dose. Pregabalin  $C_{max}$  and AUC parameters increased in a linear manner with increasing dose within each age group. The AUC was lower by 30% in paediatric patients below a weight of 30 kg due to an increased body weight adjusted clearance of 43% for these patients in comparison to patients weighing  $\geq 30$  kg. Pregabalin terminal half-life averaged about 3 to 4 hours in paediatric patients up to 6 years of age, and 4 to 6 hours in those 7 years of age and older. Population pharmacokinetic analysis showed that creatinine clearance was a significant covariate of pregabalin oral clearance, body weight was a significant covariate of pregabalin apparent oral volume of distribution, and these relationships were similar in paediatric and adult patients. Pregabalin pharmacokinetics in patients younger than 3 months old have not been studied. In Elderly (over 65 years of age), Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in 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. The pharmacokinetics of 150 mg pregabalin in breast-feeding mothers given every 12 hours (300 mg daily dose) was evaluated in 10 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. Lactation had little to no influence on pregabalin pharmacokinetics. Pregabalin was excreted into breast milk with average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated infant dose from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 ml/kg/day) of women receiving 300 mg/day or the maximum dose of 600 mg/day would be 0.31 or 0.62 mg/kg/day, respectively. These estimated doses are approximately 7% of the total daily maternal dose on a mg/kg basis.

**Indications:** Nervilin is indicated for the treatment of peripheral and central neuropathic pain in adults. It is also an adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalization. Nervilin is also indicated for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in adults.

## Dosage & Administration

**Method of administration:** Nervilin is for oral use only. It may be taken with or without food.

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

**Neuropathic pain:** Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose 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 given as two or three divided doses. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

**Generalized Anxiety Disorder:** The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly.

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dose may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week the dose may be increased to 450 mg per day. The maximum dose of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

**Patients with renal impairment: Pregabalin** is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug. As pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance, dose reduction in patients with compromised renal function must be individualized according to creatinine clearance (CL<sub>Cr</sub>) as indicated in Table 1 determined using the following formula:

$$Cl_{Cr} \text{ (ml/min)} = \left[ \frac{1.23 \times [140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)}}{\text{serum creatinine } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

Pregabalin is removed effectively from plasma by haemodialysis (50% of drug in 4 hours). 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.

**Patients with hepatic impairment:** No dose adjustment is required for patients with hepatic impairment.

**Paediatric population:** The safety and efficacy of pregabalin in children below the age of 12 years and in adolescents (12-17 years of age) have not been established.

**Elderly (over 65 years of age) population:** Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to a decreased renal function.

## Special warnings and precautions for use:

Some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycaemic medicinal products. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of Hypersensitivity reactions like angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur. Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, loss of consciousness, confusion and mental impairment which could increase the occurrence of accidental injury in the elderly population. Therefore patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medicinal product. Withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhoea, flu syndrome, nervousness, depression, pain, convulsion, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment. Nervilin contains lactose monohydrate therefore patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

**Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients used in manufacture of Nervilin

**Side Effects:** The most commonly reported adverse reactions were dizziness, somnolence, headache, Nasopharyngitis, Appetite increased, Euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, libido decreased, Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hypoaesthesia, sedation, balance disorder and lethargy. Other include: Vertigo vomiting, nausea, constipation, diarrhoea, flatulence, abdominal distension, dry mouth, Muscle cramp, arthralgia, back pain, pain in limb, cervical spasm Erectile dysfunction, Oedema peripheral, oedema, gait abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue and Weight increased.

**Drug interactions:** Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, it 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.

**Pregnancy and lactation:** As the potential risk for humans is unknown, effective contraception must be used in women of child bearing potential. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential risk for humans is unknown. Nervilin should not be used during pregnancy unless clearly necessary (if the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the foetus). Pregabalin is excreted into human milk. The effect of pregabalin on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue pregabalin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

In a clinical trial to assess the effect of pregabalin on sperm motility, healthy male subjects were exposed to pregabalin at a dose of 600 mg/day. After 3 months of treatment, there were no effects on sperm motility. A fertility study in female rats has shown adverse reproductive effects. Fertility studies in male rats have shown adverse reproductive and developmental effects. The clinical relevance of these findings is unknown.

**Overdosage:** The most commonly reported adverse reactions observed when pregabalin was taken in overdose included somnolence, confusional state, agitation, and restlessness. Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include haemodialysis if necessary.

**Presentation:** Blister pack of 3 x 10's per unit box.

**Storage conditions:** Do not store above 30°C. Protect from direct sunlight. Keep all medicines out of reach of children.

**Manufactured By:**



**DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka  
P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.**