– **HAMAPHARMA**/LEAF/PRECOBAL (Capsules) size (340 x 240 mm)
– Create 14.4.2019/

PRECOBAL (Capsules)

Pregabalin + Mecobalamin + Alpha Lipoic acid

Composition: Each hard gelatin capsule contains:
Pregabalin ……..…… 75 mg.
Mecobalamin……..0.75 mg.
Alpha-lipoic Acid……..100 mg.
Excipients: Lactose monohydrate, Talc, Corn starch.
Pharmacodynamics:
Pregabalin: Pregabalin binds with high affinity to the alpha2-delta site (an auxiliary subunit of voltage-gated calcium channels) incentral nervous system tissues.
Mecobalamin: Mecobalamin is a cofactor in the enzyme methionine synthase, which functions to transfer methyl groups for theregeneration of methionine from homocysteine.
Alpha-lipoic acid: Alpha-lipoicacidscavengessuperoxide radicals and hydroxyl radicals and prevents lipid peroxidation. Oxygen-derivedfree radicals produced during biological activation of drugs damage red blood cells, causing aging and haemolysis. It alsoimproves insulin action of skeletal muscle glucose transport and metabolism in human and animal models of insulinresistance.
Pharmacokinetics:
Absorption:
Pregabalin: Following oral administration of pregabalin under fasting conditions, peak plasma concentrations occur within 1.5 hours. Pregabalin oral bioavailability is ≥ 90 % and is independent of dose. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food, resulting in a decrease in Cmax of approximately 25 – 30 % and an increase in time at peak concentrations (Tmax) to approximately 3 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically relevant effect on the total absorption of pregabalin. Therefore, pregabalin can be taken with or without food.
Mecobalamin: Evidence indicates mecobalamin is utilized more efficiently than cyanocobalamin to increase levels of one of the coenzyme forms of vitamin B12. Experiments have demonstrated similar absorption of mecobalamin following oral administration.
Alpha-lipoic acid: Human pharmacokinetic studies have found that alpha-lipoic acid possesses an extremely short plasma half-life of about 30 minutes after both oral and intravenous administration. Oral lipoic acid is absorbed rapidly and the maximum plasma concentration is reached within 30-60 minutes for doses of up to 600 mg. The absolute bioavailability after a single oral dose of 200 mg is approximately 30 %.
Distribution:
Pregabalin: Pregabalin does not bind to plasma proteins. The apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.5 L/kg.
Mecobalamin: The quantity of cobalamin detected following a small oral dose of mecobalamin is similar to the amount following administration of cyanocobalamin; but significantly more cobalamin accumulates in liver tissue following administration of mecobalamin.
Alpha-lipoic acid: Even after repeated oral administration of lipoic acid, it appears that accumulation in plasma is not achieved. Presumably, this reflects the short plasma half-life and extensive presystemic elimination, which is thought to be primarily hepatic.
Metabolism and Excretion:
Pregabalin: Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabeled pregabalin, approximately 90 % of the administered dose was recovered in the urine as 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, with a mean elimination half-life of 6.3 hours in subjects 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 (CLcr).
Mecobalamin: Human urinary excretion of mecobalamin is about one-third that of a similar dose of cyanocobalamin, indicating substantially greater tissue retention. Approximately, 40–90% of the cumulative amount of total cobalamin is excreted within the first 8 hours in the urine.
Alpha-lipoic acid: Following oral lipoic acid administration, a maximum plasma level is quickly reached, but it falls just as quickly to a level insufficient to impact insulin sensitivity or glucose control. All the metabolites possess anti-oxidant activity.
Special Populations:
Geriatric: Oral clearance of pregabalin tended to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with age-related decreases in CLcr. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function.
Renal Impairment and Haemodialysis: Renal clearance of pregabalin is nearly proportional to CLcr. Dosage reduction in patients with renal dysfunction is necessary. Pregabalin is effectively removed from plasma by haemodialysis. Following a 4-hour haemodialysis treatment, plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50 %. For patients on haemodialysis, dosing must be modified.
Pediatrics: Pharmacokinetics of pregabalin and mecobalamin has not been adequately studied in paediatric patients. Also, children and adolescents must not be treated with alpha-lipoic acid as there is insufficient experience with this age group.
Indication: It is indicated for management of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy.
Contraindications: Patients who are hypersensitive to pregabalin or any of the components of this product. Angio-oedema and hypersensitivity reactions have occurred in patients receiving pregabalin therapy.
Warnings and Precautions:
Angioedema: There have been reports of angioedema in patients during initial and chronic treatment with pregabalin. Specific symptoms included swelling of the face, mouth (tongue, lips, and gums), and neck (throat and larynx). There were reports of life-threatening angioedema with respiratory compromise requiring emergency treatment, treatment should be discontinued immediately in patients with these symptoms.
Caution should be exercised when prescribing the drug to patients who have had a previous episode of angioedema. In addition, patients who are taking other drugs associated with angioedema (e.g. angiotensin-converting enzyme inhibitors) may be at increased risk of developing angioedema.
Hypersensitivity: There have been reports of hypersensitivity in patients shortly after initiation of treatment with pregabalin. Adverse reactions included skin redness, blisters, hives, rash, dyspnea, and wheezing. THE DRUG should be discontinued immediately in patients with these symptoms.
Withdrawal of Anti-Epileptic Drugs: As with all anti-epileptic drugs (AEDs), pregabalin should be withdrawn gradually to minimize the potential of increased seizure frequency in patients with seizure disorders. If THE DRUG is discontinued, it should be tapered gradually over a minimum of 1 week.
Suicidal Behavior and Ideation: AEDs, including pregabalin, increase the risk of suicidal thoughts or behavior in patients taking these drugs for any indication. Patients treated with any AED for any indication should be monitored for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or behavior, and/or any unusual changes in mood or behavior.
Anyone considering prescribing pregabalin or any other AED must balance the risk of suicidal thoughts or behavior with the risk of untreated illness. Epilepsy and many other illnesses for which AEDs are prescribed are themselves associated with morbidity and mortality and an increased risk of suicidal thoughts and behavior. Should suicidal thoughts and behavior emerge during treatment, the prescriber needs to consider whether the emergence of these symptoms in any given patient may be related to the illness being treated.
Patients, their caregivers, and families should be informed that AEDs increase the risk of suicidal thoughts and behavior and should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of the signs and symptoms of depression, any unusual changes in mood or behavior, or the emergence of suicidal thoughts, behavior, or thoughts about self-harm. Behaviors of concern should be reported immediately to healthcare providers.
Peripheral Oedema: Pregabalin treatment may cause peripheral oedema. In short-term trials of patients without clinically significant heart or peripheral vascular disease, there was no apparent association between peripheral oedema and cardiovascular complications such as hypertension or congestive heart failure. Peripheral oedema was not associated with laboratory changes suggestive of deterioration in renal or hepatic function.
Higher frequencies of weight gain and peripheral oedema were observed in patients taking both pregabalin and a thiazolidinedione antidiabetic agent compared to patients taking either drug alone. As the thiazolidinedione class of antidiabetic drugs can cause weight gain and/or fluid retention, possibly exacerbating or leading to heart failure, care should be taken when co-administering pregabalin and these agents.
Because there are limited data on congestive heart failure patients with New York Heart Association (NYHA) Class III or IV cardiac status, THE DRUG should be used with caution in these patients.
Dizziness and Somnolence: Pregabalin may cause dizziness and somnolence. Patients should be informed that pregabalin-related dizziness and somnolence may impair their ability to perform tasks such as driving or operating machinery.
In the pregabalin controlled trials, both dizziness and somnolence was experienced more in the pregabalin group compared to placebo. Dizziness and somnolence generally began shortly after the initiation of pregabalin therapy and occurred more frequently at higher doses. Dizziness and somnolence were the adverse reactions most frequently leading to withdrawal.
Weight Gain: Pregabalin treatment may cause weight gain. In pregabalin controlled clinical trials, pregabalin-associated weight gain was related to dose and duration of exposure, but did not appear to be associated with baseline body mass index, gender, or age. Weight gain was not limited to patients with oedema.
Although weight gain was not associated with clinically important changes in blood pressure in short-term controlled studies, the long-term cardiovascular effects of pregabalin-associated weight gain are unknown.
Among diabetes patients, pregabalin was associated with higher weight gain as compared to placebo treated patients. However, the effects of this pregabalin-associated weight gain on glycaemic control have not been systematically assessed. In controlled and longer-term open label clinical trials with diabetes patients, pregabalin treatment did not appear to be associated with loss of glycaemic control (as measured by HbA1c).
Ophthalmological Effects: In controlled studies, a higher proportion of patients treated with pregabalin reported blurred vision than did patientstreated with placebo, which resolved in a majority of cases with continued dosing. Few patients experienced reduction invisual acuity and changes in visual field and fundoscopy. Less than 1% of patients discontinued pregabalin treatmentdue to vision-related events (primarily, blurred vision).
Although the clinical significance of the ophthalmologic findings is unknown, patients should be informed that if changesin vision occur, they should notify their physician. If visual disturbance persists, further assessment should beconsidered.
Creatine Kinase Elevations:
Pregabalin treatment was associated with creatine kinase elevations. The relationship between the myopathy events and pregabalin is not completely understood because the cases had documented factors that may have caused or contributed to these events. Patients should be instructed to promptly report unexplained muscle pain, tenderness, or weakness, particularly if these muscle symptoms are accompanied by malaise or fever. THE DRUG treatment should be discontinued if myopathy is diagnosed or suspected or if markedly elevated creatine kinase levels occur.
Decreased Platelet Count: Pregabalin treatment was associated with a decrease in platelet count. pregabalin was not associated with an increase in bleeding-related adverse reactions.
Diabetes Patients: In accordance with current clinical practice, some diabetes patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycemic medicinal products.
Congestive Heart Failure: There have been reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. These reactions are mostly seen in elderly cardiovascular compromised patients during pregabalin treatment for a neuropathic indication. THE DRUG should be used with caution in these patients. Discontinuation may resolve the reaction.
Reduced Lower Gastrointestinal Tract Function: There are reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g., intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics. When THE DRUG and opioids will be used in combination, measures to prevent constipation may be considered (especially in female patients and the elderly).
Encephalopathy: Cases of encephalopathy have been reported with the use of pregabalin, mostly in patients with underlying conditions that may precipitate encephalopathy.
Abrupt or Rapid Discontinuation: Following abrupt or rapid discontinuation of pregabalin, some patients reported symptoms including insomnia, nausea, headache, anxiety, hyperhidrosis, and diarrhea. THE DRUG should be tapered gradually over a minimum of 1 week rather than discontinued abruptly.
Effects on Ability to Drive and Use Machines: Pregabalin may have minor or moderate influence on the 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 medicinal product affects their ability to perform these activities.
Drug Interactions: Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (< 2 % of a dose recovered in urine as metabolites), and does not bind to plasma proteins, its pharmacokinetics are unlikely to be affected by other agents through metabolic interactions or protein binding displacement. In vitro and in vivo studies showed that pregabalin is unlikely to be involved in significant pharmacokinetic drug interactions.
Antidiabetic Agents: Additive hypoglycemic effects may occur with concomitant use of anti diabetic agents and alpha-lipoic acid. Close monitoring of blood sugar is recommended when starting with therapy with alpha-lipoic acid.
Cisplatin: Alpha-lipoic acid antagonizes the action of cisplatin and may result in decreased cisplatin effectiveness
Metal-containing Products: Alpha-lipoic acid readily chemically reacts with metals (metal chelator) and should, therefore, not be administered together with metal containing products (e.g. iron preparations, magnesium preparations and milk products due to their calcium content) because it may neutralize their effect. Some difference in time should be kept while administering this combination with iron and/or magnesium preparations.
Renal Impairment: Cases of renal failure have been reported and in some cases discontinuation of pregabalin did show reversibility of this adverse reaction. Pregabalin dosage adjustment should be considered in cases of renal impairment.
Pregnancy (Category C): Increased incidences of foetal structural abnormalities and other manifestations of developmental toxicity, including lethality, growth retardation and nervous and reproductive system functional impairment, were observed in the offspring of rats and rabbits given pregabalin during pregnancy at doses that produced plasma pregabalin exposures (AUC) ≥5 times human exposure at the maximum recommended dose of 600 mg/day.
There are no adequate and well-controlled studies for the use of pregabalin in pregnant women. No USFDA rating is available for alpha-lipoic acid and mecobalamin. Pregabalin should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the foetus.
Lactation: It is not known if pregabalin is excreted in human milk; it is, however, present in the milk of rats.
Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for tumourigenicity shown for pregabalin in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the combination, taking into account the importance of the drug to the mother.
Pediatric Use: Safety and effectiveness of any of the components of this product in paediatric patients have not been established.
Geriatric Use: No overall differences in safety and efficacy were observed between patients ≥ 75 years of age and younger patients. Because pregabalin is eliminated primarily by renal excretion, the dose should be adjusted for elderly patients with renal impairment.
Drug Abuse and Dependence: Pregabalin is a Schedule V controlled substance. Pregabalin is not known to be active at receptor sites associated with drugs of abuse. As with any CNS active drug, physicians should carefully evaluate patients for history of drug abuse and observe them for signs of pregabalin misuse or abuse (e.g. development of tolerance, dose escalation, and drug-seeking behaviour).
Dependence: In clinical studies, following abrupt or rapid discontinuation of pregabalin, some patients reported symptoms including insomnia, nausea, headache or diarrhea, consistent with physical dependence. In addition to these reported symptoms there have also been reported cases of anxiety and hyperhidrosis.
Undesirable Effects: The adverse reactions most frequently leading to discontinuation were dizziness and somnolence. Other adverse reactions that led to discontinuation from controlled trials more frequently in the pregabalin group compared to the placebo group were ataxia, confusion, asthenia, thinking abnormal, blurred vision, incoordination, and peripheral oedema.
Body as a Whole: Asthenia, Accidental injury, Back pain, Chest pain, Face oedema, Dry mouth, Constipation, Flatulence, Metabolic and Nutritional Disorders, Peripheral oedema, Weight gain, Oedema, Hypoglycaemia, Neuropathy, Ataxia, Tremor, Abnormal gait, Amnesia, Dyspnoea, Blurry vision, Abnormal vision, Nervousness.
Pregabalin:
Body as a Whole:
Frequent: Abdominal pain, allergic reaction, fever, increase in weight.
Digestive System:
Frequent: Gastroenteritis, increased appetite, vomiting, nausea, constipation, diarrhea, flatulence, abdominal distension, dry mouth.
Haemic and Lymphatic System:
Frequent: Ecchymosis.
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:
Frequent: Arthralgia, leg cramps, myalgia, myasthenia, back pain, pain in limb, cervical spasm.
Nervous System and Psychiatric Disorders:
Frequent: Anxiety, depersonalisation, hypertonia, hypoesthesia, libido decreased, nystagmus, paraesthesia, sedation, stupor, twitching, dizziness, somnolence, headache, ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, lethargy, euphoric mood, confusion, irritability, disorientation, insomnia, balance disorder.
Skin and Appendages:
Frequent: Pruritus
Special Senses:
Frequent: Conjunctivitis, diplopia, otitis media, tinnitus, vision blurred.
Urogenital System and Breast Disorders:
Frequent: Anorgasmia, impotence, urinary frequency, urinary incontinence.
Infections and Infestations:
Frequent: Nasopharyngitis.
General Disorders:
Frequent: Oedema, peripheral oedema, gait abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue.
Withdrawal Symptoms: After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following reactions have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, diarrhea, flu syndrome, convulsions, nervousness, depression, pain, hyperhidrosis and dizziness, suggestive of physical dependence. The patient should be informed about this at the start of the treatment. Concerning discontinuation of long-term treatment of pregabalin, data suggest that the incidence and severity of withdrawal symptoms may be dose related.
Mecobalamin:
Gastrointestinal: Anorexia, nausea, vomiting and diarrhea were observed with a frequency of < 5 %.
Anaphylactoid Reaction: Anaphylactoid reaction such as decrease in blood pressure or dyspnea, may occur with mecobalamin. Patients should be carefully observed. In the event of such symptoms, treatment should be discontinued immediately and appropriate measures taken.
Alpha-lipoic Acid:
Common: Vertigo, Dizziness.
Dosage and Administration: It is given orally with or without food.
Dosing should begin at 2 capsules per day divided in two doses and may be increased within 1 week based on efficacy and tolerability to a total of 4 capsules per day given in divided doses (2-3 times/day). Because pregabalin is eliminated primarily by renal excretion, the dose should be adjusted for patients with reduced renal function.
Although pregabalin was also studied at 600 mg/day, there is no evidence that this dose confers additional significant benefit and this dose was less well tolerated. In view of the dose-dependent adverse effects, treatment with doses above 300 mg/day of pregabalin are not recommended. The maximum recommended dose is 4 capsules per day in patients with CLcr of at least 60 mL/min. When discontinuing the drug, taper gradually over a minimum of one week.
Patients with Renal Impairment: In view of dose-dependent adverse reactions and since pregabalin is eliminated primarily by renal excretion, the dose should be adjusted in patients with reduced renal function. Dosage adjustment in patients with renal impairment should be based onCLcr, as indicated in Table 1 below. Creatinine clearance in mL/min may be estimated from serum creatinine (mg/dL) determination using the Cockcroft and Gault equation:
Table 1: Pregabalin Dosage Adjustment Based on Renal Function:

Creatinine Clearance (CLcr) (mL/min)	Total Pregabalin Daily Dose (mg/day)				Dose Regimen
≥ 60	600	450	300	150	b.i.d. or t.i.d.
30 – 60	300	225	150	75	b.i.d. or t.i.d.
15 – 30	150	100 – 150	75	25 – 50	q.d. or b.i.d.
< 15	75	50 – 75	25 – 50	25	q.d.

In addition to the daily dose adjustment, a supplemental dose should be given immediately following every 4-hour haemodialysis treatment as mentioned below:
Supplementary Dosage Following Haemodialysis (mg):

Patients on the 25 mg q.d. regimen	Take one supplemental dose of 25 mg or 50 mg
Patients on the 25 – 50 mg q.d.regimen	Take one supplemental dose of 50 mg or 75 mg
Patients on the 50 – 75 mg q.d. regimen	Take one supplemental dose of 75 mg or 100 mg
Patients on the 75 mg q.d. regimen	Take one supplemental dose of 100 mg or 150 mg

Overdose: There is limited experience with overdose of pregabalin. The highest reported accidental overdose of pregabalin during the clinical development program was 8,000 mg and there were no notable clinical consequences.
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 haemodialysis 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 haemodialysis procedures result in significant clearance of pregabalin (approximately 50% in 4 hours).
Mecobalamin has excellent tolerability and no known toxicity.
With high doses of alpha-lipoic acid, gastrointestinal symptoms, including abdominal pain, nausea, and vomiting, as well as diarrhea, and anaphylactic reactions, including laryngospasm, were reported. Also, allergic reactions affecting the skin, including rashes, hives and itching, have been reported.
Packaging: 2 blisters, each contains 10 capsules/carton box.
Storage Conditions: Store at room temperature, below 25° C, away from light and moisture.

TPP190000 **THIS IS A MEDICAMENT**
– A medicament is a product but unlike any other products.
– A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.
– Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.
– Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.
– Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.
KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN
(Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)

Manufactured by:
HAMA PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943
HAMA PHARMA

– **HAMAPHARMA**/LEAF/PRECOBAL (Capsules) size (340 x 240 mm)
– Create 14.4.2019/

بريكوبال (كبسول)

بريغابالين+ ميكوبالامين + ألفا ليبوئيك أسيد

التركيب: كل كبسولة تحوي: بريغابالين ٧٥ ملغ، ميكوبالامين ٠,٧٥ ملغ، ألفا ليبوئيك أسيد ١٠٠ ملغ.

السواغات: لاكتوز أحادي الماء، تالك، نشاء الذرة.

آلية التأثير:

البريغابالين: يرتبط البريغابالين بألفة عالية بالموقع ألفا ٢-دلتا (وحدة فرعية مساعدة من قنوات الكالسيوم المبوبة بالجهد) في أنسجة الجهاز العصبي المركزي.

الميكوبالامين: هو عامل مساعد لإنزيم تصنيع ميثيونين والذي يعمل على نقل مجموعات الميثيل لتجديد الميثيونين من الهيموسيستين.

ألفا ليبوئيك أسيد: يقوم ألفا ليبوئيك أسيد بكسح الجذور عالية الأكسدة وجذور الهيدروكسيل ويمنع أكسدة الدهون. تدمر الجذور الحرة المشتقة من الأوكسجين التي تنتج خلال التنشيط الحيوي للأدوية خلايا الدم الحمراء، مما يسبب الشيخوخة وانحلال الدم. كما أنه يحسن عمل الأنسولين في نقل الغلوكوز ضمن العضلات الهيكلية والتمثيل الغذائي في النماذج البشرية والحيوانية لمقاومة الأنسولين.

الحركية الدوائية:

الامتصاص:

البريغابالين: تصل التراكيز البلازمية للذروة خلال ساعة ونصف عند اعطاء البريغابالين فموياً تحت شروط صيامية. يبلغ التوافر الحيوي الفموي أكثر من ٩٠ ٪ وغير معتمد على الجرعة. ينقص امتصاص البريغابالين عند إعطائه مع الطعام مما يقلل من التركيز البلازمي الأعظمي بحوالي ٢٥-٣٠ ٪ ويزيد الوقت اللازم للوصول الى التراكيز البلازمية الأعظمية بحوالي ٣ ساعات. على أي حال فإن تناول البريغابالين مع الطعام ليس له أي أثر سريري ذو صلة على الامتصاص الاجمالي للبريغابالين لذلك يمكن تناوله مع أو بدون طعام.

ميكوبالامين: تشير الأدلة إلى استخدام ميكوبالامين بشكل أكثر كفاءة من سيانوكوبالامين ولزيادة مستويات واحدة من أشكال الكوبالامين فيتامين B12. أظهرت التجارب امتصاص ممائل للميكوبالامين بعد تناوله عن طريق الفم.

ألفا ليبوئيك أسيد: وجدت الدراسات الدوائية على البشر أن ألفا ليبوئيك أسيد يملك نصف عمر قصير للغاية في البلازما حوالي ٣٠ دقيقة بعد الإعطاء الوريدي والفموي. يمتص حمض ليبوئيك عن طريق الفم بسرعة ويتم الوصول إلى تركيز البلازما الأعظمي خلال٣٠-٦٠ دقيقة من تناول جرعات تصل إلى ٦٠٠ ملغ. التوافر الحيوي المطلق بعد جرعة فموية واحدة ٢٠٠ ملغ يصل تقريباً إلى ٣٠ ٪.

التوزع:

البريغابالين: لا يرتبط البريغابالين ببروتينات البلازما. يبلغ حجم التوزع الظاهري للبريغابالين بعد تناوله عن طريق الفم حوالي ٠,٥ لتر / كغ.

الميكوبالامين: كمية الكوبالامين المتحرى عنها بعد جرعة فموية صغيرة من الميكوبالامين مشابهة للكمية بعد إعطاء السيانوكوبالامين. ولكن الكثير من الكوبالامين يتراكم في أنسجة الكبد بعد إعطاء الميكوبالامين.

ألفا ليبوئيك أسيد: لم يحدث تراكم لحمض الليبوئيك في البلازما حتى بعد تكرار الإعطاء الفموي. من المفترض أن يعكس هذا فترة نصف العمر القصيرة في البلازما ونسبة الإطراح الشديدة قبل الجهازية والتي يعتقد أنها ناتجة عن العبور الكبدي الأول.

الاستقلاب والاطراح:

البريغابالين: لا أهمية لاستقلاب البريغابالين عن البشر. طرح حوالي ٩٠ ٪ من جرعة بريغابالين موسومة بالأشعة بشكلها غير المتغير عبر البول. يعتبر المشتق الميتيلي على المجموعة الأزوتية هو المستقلب الرئيسي الموجود في البول وبمساوي ٠,٩ ٪ من الجرعة. يطرح البريغابالين من الدوران الجهازي بالطريق الكلوي بدون تغير بنصف عمر اطراح وسطي يبلغ ٦,٣ ساعة عند الأفراد ذوي الوظيفة الكلوية السليمة. تبلغ التصفية الكلوية الوسطية ٦٧-٨٠,٩ مل /د عند الأفراد الأصحاء الشباب. لمعدل التصفية الكلوية علاقة بإعادة الامتصاص النبيبية الكلوية كون البريغابالين لا يرتبط بروتينات البلازما. يتناسب إطراح البريغابالين طرداً مع تصفية الكرياتينين.

الميكوبالامين: يبلغ معدل الإطراح البشري للميكوبالامين حوالي ثلث الجرعة الممائلة من السيانوكوبالامين مما يعني احتسابه في الأنسجة بشكل أكبر. حوالي ٤٠-٩٠ ٪ من الكمية المتراكمة من الكوبالين الكلي تطرح خلال أول ٨ ساعات في البول.

ألفا ليبوئيك أسيد: يصل حمض الليبوئيك إلى مستواه البلازمي الأعظمي بسرعة بعد الإعطاء الفموي لكنه يهبط بسرعة إلى مستوى غير كافي للتأثير على حساسية الأنسولين أو ضبط الغلوكوز.

حالات خاصة:

كبار السن: تميل التصفية الفموية للبريغابالين إلى النقصان مع ازدياد العمر. وهذا النقص ثابت مع الانخفاض المرتبط بالعمر لتصفية الكرياتينين. قد يتطلب تخفيض الجرعة عند المرضى اللذين لديهم خطر مرتبط بالعمر على الوظيفة الكلوية.

الاختلال الكلوي وغسيل الكلى: تكون تصفية الكلى من البريغابالين متناسبة تقريباً مع تصفية الكرياتينين. تخفيض الجرعة ضروري عند مرضى الفشل الكلوي. يتم إزالة البريغابالين بشكل فعال من البلازما عن طريق غسيل الكلى. بعد علاج غسيل الكلى لمدة ٤ ساعات، تنخفض تراكيز البلازما بحوالي ٥٠ ٪. يجب تعديل الجرعات لمرضى غسيل الكلى.

الأطفال: لم يتم دراسة الحركية الدوائية لبريغابالين و ميكوبالامين بشكل كافٍ في المرضى الأطفال. كما يجب عدم معالجة الأطفال والمراهقين بحمض ألفا ليبوئيك نظراً لعدم وجود خبرة كافية لهذه الفئة العمرية.

الاستطبابات: يستطب الدواء لتدبير الألم العصبي المرتبط بالاعتلال العصبي المحيطي السكري.

مضادات الاستطباب: المرضى الذين لديهم فرط الحساسية للبريغابالين أو أي من مكونات هذا المستحضر. وقد حدثت الوذمة الوعائية وتفاعلات فرط الحساسية عند المرضى الذين يتلقون البريغابالين.

المحاذير والإحتياطات:

الوذمة الوعائية: هناك تقارير عن وذمة وعائية عند المرضى خلال العلاج الأولي والمزمن مع البريغابالين. وشملت الأعراض المحددة تورم الوجه والفم (اللسان والشفتين واللثة) والرقبة (الحلق والحنجرة). هناك تقارير عن وذمة وعائية مهددة للحياة مع خطر تنفسي يتطلب علاج طارئ. ينبغي وقف الدواء على الفور عند المرضى الذين يعانون من هذه الأعراض.

يجب توخي الحذر عند وصف الدواء للمرضى الذين تعرضوا لحادثة سابقة من الوذمة الوعائية. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون المرضى الذين يتناولون أدوية أخرى مرتبطة بالوذمة الوعائية (مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين) في خطر متزايد للإصابة بالوذمة الوعائية.

فرط الحساسية: كانت هناك تقارير عن فرط الحساسية عند المرضى بعد فترة وجيزة من بدء العلاج بالبريغابالين. وشملت التأثيرات غير المرغوبة احمرار الجلد، النفطات والشرى، والطفح الجلدي، وضيق التنفس، والأزيز. ينبغي وقف الدواء فوراً عند المرضى الذين يعانون من هذه الأعراض.

سحب الأدوية المضادة للصرع: كما هو الحال مع جميع الأدوية المضادة للصرع، ينبغي سحب البريغابالين تدريجياً لتقليل احتمالية زيادة تكرار النوبات عند المرضى الذين يعانون من اضطرابات الصرع. ينبغي أيتم إيقاف الدواء تدريجياً على مدار أسبوع واحد على الأقل.

السلوك والتفكير الانتحاري: تزيد الأدوية المضادة للصرع، بما فيها البريغابالين، من خطر الأفكار أو السلوك الانتحاري عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية لأي استطباب. يجب مراقبة المرضى الذين يتم علاجهم بأي دواء مضاد للصرع ولأي استطباب من ظهور أو تفاقم الاكتئاب، الأفكار أو السلوك الانتحاري، و/ أو أي تغييرات غير عادية في المزاج أو السلوك. يجب على أي شخص يفكر في وصف البريغابالين أو أي دواء مضاد للصرع آخر أن يوازن خطر الأفكار أو السلوك الانتحاري مع خطر المرض غير المعالج. يرتبط الصرع والكثير من الأمراض الأخرى التي يوصف لها أدوية مضادة للصرع بحد ذاتها بالإمراضية والوفاة وزيادة خطر الأفكار والسلوك الانتحاري. في حالة ظهور الأفكار والسلوكيات الانتحارية أثناء العلاج، يحتاج الواصف إلى النظر فيما إذا كان ظهور هذه الأعراض عند أي مريض قد يرتبط بالمرض الذي يتم علاجه. يجب إخطار المرضى ومقدمي الرعاية والعائلات بأن الأدوية المضادة للصرع تزيد مخاطر الإصابة بالأفكار والسلوكيات الانتحارية، ويجب إعلامهم بضرورة التنبه من ظهور علامات وأعراض الاكتئاب أو تفاقمها، وأي تغيرات غير عادية في المزاج أو السلوك. أو ظهور أفكار أو سلوكيات انتحارية أو أفكار عن إيذاء الذات. يجب الإبلاغ عن السلوكيات المثيرة للقلق على الفور لمقدمي الرعاية الصحية.

الوذمة المحيطية: قد يسبب علاج البريغابالين وذمة محيطية. في التجارب القصيرة المدى على مرضى لايعانون من أمراض قلبية أو وعائية محيطية هامة سريرياً، لم يكن هناك ارتباط واضح بين الوذمة المحيطية والمضاعفات القلبية الوعائية مثل ارتفاع ضغط الدم أو قصور القلب الاحتقاني. لم ترتبط الوذمة المحيطية بالتغييرات المخبرية التي تشير إلى تدهور وظائف الكلى أو الكبد.

ولوحظت تكرارات أعلى في زيادة الوزن والوذمة المحيطية عند المرضى الذين يتناولون كلا من البريغابالين والأدوية المضادة للسكري من مجموعة الثيازوليدينديون مقارنة مع مرضى يتناولون الدواء بمفرده. بما أن مجموعة الثيازوليدينديون المضادة للسكري يمكن أن تسبب زيادة الوزن و/ أو احتباس السوائل، أو ربما تفاقم أو تؤدي إلى فشل القلب، يجب توخي الحذر عند المشاركة بين البريغابالين وهذه الأدوية.

نظراً لوجود بيانات محدودة حول مرضى قصور القلب الاحتقاني الذين يعانون من حالة القلب من الدرجة الثالثة أو الرابعة بحسب مؤشر جمعية نيويورك للقلب، يجب استخدام الدواء بحذر لدى هؤلاء المرضى.

الدوخة والنعاس: قد يسبب البريغابالين دوخة ونعاس. يجب إخطار المرضى بأن الدوخة والنعاس المرتبطين بالبريغابالين قد يضعف من قدرتهم على أداء المهام مثل القيادة أو تشغيل الآلات.

في التجارب المراقبة على البريغابالين، لوحظت دوخة ونعاس أكثر في مجموعة البريغابالين مقارنة مع الدواء الوهمي. بدأت الدوخة والنعاس بشكل عام بعد فترة وجيزة من بدء العلاج بالبريغابالين وتكرر حدوثهما عند تناول جرعات أعلى. كانت الدوخة والنعاس أكثر الآثار غير المرغوبة تكراراً والتي تؤدي إلى سحب الدواء.

زيادة الوزن: قد يسبب علاج البريغابالين زيادة الوزن. كانت زيادة الوزن المرتبطة بالبريغابالين في التجارب المراقبة على البريغابالين عائدة للجرعة ومدة التعرض، ولكن لا يبدو أنه يرتبط بمؤشر كتلة الجسم الأساسي أو الجنس أو السن. لم تقتصر زيادة الوزن على المرضى الذين يعانون من وذمة.

على الرغم من أن زيادة الوزن لم ترتبط بالتغيرات الهامة سريرياً في ضغط الدم في دراسات مراقبة قصيرة المدى، فإن التأثيرات القلبية الوعائية طويلة الأمد لزيادة الوزن المرتبط بالبريغابالين غير معروفة.

ارتبط البريغابالين مع زيادة وزن أعلى عند مرضى السكري، بالمقارنة مع مرضى عولجوا بالدواء الوهمي. ومع ذلك، لم يتم تقييم آثار هذا الوزن المرتبطة بالبريغابالين على ضبط نسبة السكر في الدم بشكل منهجي. لا يبدو أن العلاج بالبريغابالين في التجارب السريرية المفتوحة طويلة الأمد والمراقبة عند مرضى السكري مرتبط بفقد ضبط سكر الدم (وفقاً لقياس نسبة الخضاب الغلوكوزي).

التأثيرات العينية: سجلت نسبة أعلى من المرضى الذين عولجوا باستخدام البريغابالين في الدراسات الخاضعة للرقابة من عدم وضوح الرؤية مقارنة بالمرضى الذين عولجوا بدواء وهمي، والتي قررت في معظم الحالات مع استمرار الجرعات. شهد عدد قليل من المرضى نقصاً في حدة البصر وتغيرات في حقل الرؤية والتنظير. توقف أقل من ١ ٪ من المرضى عن المعالجة بسبب الأحداث المتعلقة بالرؤية (بشكل رئيسي عدم وضوح الرؤية). على الرغم من أن الأهمية السريرية لنتائج العين غير معروفة، يجب إخبار المرضى أنه إذا حدثت تغيرات في الرؤية، فعليهم إخطار الطبيب. وإذا استمر الاضطراب البصري، فيجب التفكير في المزيد من التقييم.

الارتفاعات بإنزيم الكرياتين كينيز: ارتبط علاج البريغابالين مع ارتفاعات في الكرياتين كينيز. العلاقة بين حدوث الاعتلال العضلي و البريغابالين ليست مفهومة تماماً لأن الحالات كانت بها عوامل موثقة قد تكون سبّبت أو ساهمت في هذا الحدوث. ينبغي توجيه المرضى إلى الإبلاغ على الفور عن ألم العضلات غير المفسر أو الألم عند اللمس أو الضعف، خاصة إذا كانت أعراض هذه العضلات مصحوبة بالضيق أو الحمى. يجب إيقاف المعالجة بالدواء إذا تم تشخيص اعتلال عضلي أو إذا اشتبه به أو في حالة ارتفاع مستويات الكرياتين كينيز بشكل ملحوظ.

انخفاض تعداد الصفيحات: ارتبط علاج البريغابالين مع انخفاض في تعداد الصفيحات. ولم يرتبط مع زيادة في ردود الفعل السلبية المرتبطة بالنزيف.

مرضى السكري: وفقا للممارسة السريرية الحالية، قد يحتاج بعض مرضى السكري الذين يكتسبون وزناً من علاج البريغابالين إلى تعديل الأدوية الخافضة للسكر.

فشل القلب الاحتقاني: كانت هناك تقارير تفيد بحدوث قصور القلب الاحتقاني عند بعض المرضى الذين يتناولون البريغابالين. تحدث هذه الاختلاطات غالباً عند مرضى القلب والأوعية الدموية المسنين خلال العلاج بالبريغابالين للآلام العصبية. يجب استخدام الدواء بحذر عند هؤلاء المرضى. كما أن إيقاف الدواء قد يزيل هذا الاختلاط.

انخفاض وظيفة الجهاز الهضمي السفلي: هناك تقارير عن الأحداث المتعلقة بانخفاض وظيفة الجهاز الهضمي السفلي (على سبيل المثال، انسداد الأمعاء، العلوص الشللي، الإمساك) عندما تم إعطاء البريغابالين مع الأدوية التي لديها القدرة على إحداث الإمساك، مثل المسكنات الأفيونية. ينبغي اتخاذ تدابير لمنع الإمساك (خاصة عند المرضى الإناث و كبار السن) عند مشاركة الدواء مع المواد الأفيونية.

اعتلال دماغي: تم الإبلاغ عن حالات اعتلال دماغية باستخدام البريغابالين، ومعظمها في المرضى الذين يعانون من الحالات الكامنة التي قد تجعل اعتلال الدماغ.

التوقف المفاجئ أو السريع: أبلغ بعض المرضى عن أعراض تشمل الأرق والغثيان والصداع والقلق وفرط التعرق والإسهال بعد التوقف المفاجئ أو السريع للبريغابالين. يجب سحب الدواء تدريجياً لمدة أسبوع على الأقل بدلاً عن التوقف فجأة.

التأثير على القدرة على القيادة واستخدام الآلات: قد يكون للبريغابالين تأثير طفيف أو معتدل على القدرة على قيادة واستخدام الآلات. قد يسبب البريغابالين الدوخة والنعاس، وبالتالي قد يؤثر على القدرة على القيادة أو استخدام الآلات. ينصح المرضى بعدم قيادة السيارة أو تشغيل الآلات المعقدة أو الانخراط في أنشطة خطرة أخرى حتى يتم معرفة ما إذا كان هذا المستحضر يؤثر على قدرتهم على القيام بهذه الأنشطة.

التداخلات الدوائية: بما أن البريغابالين يفرز في الغالب دون تغيير في البول، ويخضع لعملية استقلاب مهملة في البشر (أقل من ٢ ٪ من الجرعة المسترددة في البول هي مستقلبات)، ولا يرتبط ببروتينات البلازما، لذلك من غير المحتمل أن تتأثر حرائكه الدوائية بالعوامل الأخرى عن طريق التداخلات الاستقلابية أو إزاحة الارتباط بالبروتين. أظهرت الدراسات في التجارب المختبرية وفي الجسم الحي أنه من غير المحتمل أن يشارك البريغابالين في تداخلات حركية دوائية هامة.

الأدوية المضادة للسكري: قد تتفاقم التأثيرات الخافضة لسكر الدم عند الإعطاء المتزامن للأدوية المضادة للسكري مع ألفا ليبوئيك أسيد. يوصى بمراقبة دقيقة لسكر الدم عند البدء بالعلاج باستخدام ألفا ليبوئيك أسيد.

سيسبلاتين: ألفا ليبوئيك أسيد يقاوم عمل السيسبلاتين وقد يؤدي إلى انخفاض فعالية السيسبلاتين

المنتجات المعدنية: يتفاعل ألفا ليبوئيك أسيد كيميائياً مع المعادن (مخلب للمعادن)، وبالتالي، لاينبغي إعطاؤه بالتزامن مع المنتجات المعدنية (على سبيل المثال مستحضرات الحديد ومستحضرات المغنيزيوم ومنتجات الألبان بسبب محتواها من الكالسيوم) لأنه قد يبطل تأثيرها. يجب الحفاظ على فواصل زمنية بين إعطائه والمستحضرات الحاوية على الحديد و/ أو المغنيزيوم.

الاختلال الكلوي: تم الإبلاغ عن حالات للفشل الكلوي، كما أن التوقف عن استخدام عقار البريغابالين أظهر قابلية لعكس هذا التأثير الضائر عند بعض الحالات. ينبغي الأخذ بعين الاعتبار تعديل جرعة البريغابالين في حالات الاختلال الكلوي.

الحمل (الفئة الحملية C): لوحظت زيادة حالات التشوهات البنيوية للجنين وغيرها من مظاهر السمية التنموية، بما في ذلك الموت، وتأخر النمو، والاختلال الوظيفي في الجهاز العصبي والتناسلي عند ذرية الفئران والأرانب التي أعطيت البريغابالين خلال فترة الحمل حيث تناولت جرعات أدت إلى تضاعف نسبة البريغابالين في البلازما بما يزيد عن ٥ مرات نسبته في بلازما الإنسان عند الجرعة القصوى الموصى بها ٦٠٠ ملغ / يوم.

لا توجد دراسات كافية ومراقبة جيدة لاستخدام البريغابالين عند النساء الحوامل. لا يوجد تصنيف حملي متوفر عن هيئة الغذاء والدواء لألفا ليبوئيك أسيد والميكوبالامين. يجب استخدام البريغابالين أثناء الحمل فقط إذا كانت الفائدة المحتملة تبرر المخاطر المحتملة على الجنين.

الارضاع: من غير المعروف ما إذا كان البريغابالين يفرز في الحليب البشري لكنه على أي حال موجود في حليب الجرذان.

ولأن العديد من الأدوية تفرز في حليب الإنسان، وبسبب الاحتمالية المولدة للأورام في الدراسات الحيوانية، يجب اتخاذ القرار فيما إذا كان يجب التوقف عن الإرضاع أو إيقاف الدواء، مع الأخذ بعين الاعتبار أهمية الدواء للأم.

الاستعمال عند الأطفال: لم يتم تقييم فعالية وأمان أي من مكونات المستحضر عن الأطفال المرضى.

الاستعمال عند المسنين: لم يلاحظ أي اختلافات شاملة في الفعالية والأمان بين المرضى فوق ٧٥ عاماً والمرضى الصغار. يجب تعديل الجرعة عند مرضى الاختلال الكلوي المسنين لأن البريغابالين يطرح بشكل رئيسي عن طريق الكلى.

إساءة استخدام الدواء والاعتماد: يعتبر البريغابالين من المواد المقيدة من الجدول الخامس.

من غير المعروف ما إذا كان البريغابالين ينشط في مواقع المستقبل المرتبطة بالأدوية التي يساء استخدامها. كما هو الحال مع أي دواء فعال في الجهاز العصبي المركزي، يجب على الأطباء تقييم المرضى بعناية لتاريخ تعاطي المخدرات ومراقبة علامات الاستخدام الخاطئ وسوء الاستخدام (على سبيل المثال، تطور التحمل، وتصعيد الجرعة، وسلوك البحث عن المخدرات).

الاعتماد: أبلغ بعض المرضى بعد التوقف المفاجئ أو السريع للبريغابالين في الدراسات السريرية عن وجود أعراض بما في ذلك الأرق والغثيان والصداع أو الإسهال، بما يتفق مع الاعتماد الجسدي. بالإضافة إلى هذه الأعراض المبلغ عنها هناك أيضاً حالات من القلق وفرط التعرق.

التأثيرات الجانبية: التأثيرات الجانبية التي أدت في معظم الأحيان إلى إيقاف الدواء كانت الدوخة والنعاس. الآثار الجانبية الأخرى التي أدت إلى إيقاف الدواء بشكل أكثر تكراراً في البريغابالين كانت الترنح، ارتباك، وهن، شذوذ في التفكير، عدم وضوح الرؤية، لا تناسق، وذمة محيطية.

الجسم ككل: الوهن، الإصابات العرضية، آلام الظهر، ألم الصدر، الوذمة الوجهية، جفاف الفم، الإمساك، انتفاخ البطن، الاضطرابات الأيضية والتغذوية، الوذمة المحيطية، زيادة الوزن، وذمة، نقص سكر الدم، الاعتلال العصبي، الدوار، الرعاش، مشية شاذة، فقد الذاكرة، ضيق النفس، رؤية ضبابية، رؤية شاذة، عصبية.

البريغابالين:

على الجسم ككل:

تأثيرات شائعة: ألم في البطن، رد فعل تحسسي، حمى، زيادة في الوزن.

الجهاز الهضمي:

تأثيرات شائعة: التهاب المعدة والأمعاء، زيادة الشهية، القيء، الغثيان، الإمساك، الإسهال، النفخة، تمدد البطن، جفاف الفم.

الجهاز الدموي واللمفي:

تأثيرات شائعة: الكدمات.

الجهاز العضلي الهيكلي واضطرابات الأنسجة الضامة:

تأثيرات شائعة: ألم مفصلي، تشنجات الساق، ألم عضلي، الوهن العضلي، آلام الظهر، ألم في الأطراف، تشنج عنق الرحم.

الجهاز العصبي والاضطرابات النفسية:

تأثيرات شائعة: القلق، ضياع الشخصية، فرط التوتر، نقص الحس، انخفاض الرغبة الجنسية،رأرأة، التنمل، التهدئة، الذهول، نقصان، الدوخة، النعاس، الصداع، الربح، لاتناسق، الرعاش،عسر التلفظ، فقدان الذاكرة، اختلال الذاكرة، اضطراب الانتباه الخمول، المزاج المبتهج، الارتباك، التهيج، الارتباك،تهيج، توهان، الأرق، اضطراب التوازن.

الجلد وملحقاته:

تأثيرات شائعة: الحكة

الحواس:

تأثيرات شائعة: التهاب الملتحمة، الرؤية المزدوجة، التهاب الأذن الوسطى، طنين، رؤية غير واضحة.

الجهاز البولي التناسلي واضطرابات الثدي:

تأثيرات شائعة: البرود الجنسي، العنة، تكرار البول، سلس البول.

الإنتان والإحتشار:

تأثيرات شائعة: التهاب البلعوم الأنفي

اضطرابات عامة:

تأثيرات شائعة: وذمة، وذمة محيطية، مشية شاذة، سقوط، شعور بحالة سكر، شعور شاذ، تعب.

أعراض سحب الدواء: لوحظت أعراض انسحاب عند بعض المرضى بعد التوقف عن العلاج بالبريغابالين على المدى القصير والطويل. وقد ذكرت ردود الفعل التالية: الأرق، والصداع، والغثيان، والقلق، والإسهال، ومتلازمة الانفلونزا، والتشنجات، والعصبية، والاكتئاب، والألم، فرط التعرق والدوخة، ما يوحي بالاعتماد الجسدي. حيث يجب إبلاغ المريض بذلك في بداية العلاج. تشير البيانات إلى أن حدوث وشدة أعراض السحب قد تكون ذات صلة بالجرعة فيما يتعلق بوقف المعالجة طويلة الأمد للبريغابالين.

الميكوبالامين:

الجهاز الهضمي: لوحظ فقدان الشهية والغثيان والقيء والإسهال بتكرار أقل من ٥٪.

تفاعلات تأقية: قد يحدث تفاعل تأقاني مثل انخفاض ضغط الدم أو ضيق النفس مع الميكوبالامين. يجب مراقبة المرضى بعناية. في حالة حدوث هذه الأعراض، يجب وقف العلاج على الفور واتخاذ التدابير المناسبة.

ألفا ليبوئيك أسيد:

شائعة: الدوخة والدوار.

الجرعة وطريقة الإعطاء: يعطى عن طريق الفم مع أو بدون طعام.

ينبغي بدء الجرعات بكبسولتين يومياً مقسمة على جرعتين ويمكن زيادتها خلال أسبوع واحد على أساس الفعالية والتحمل إلى ما مجموعه ٤ كبسولات يومياً تعطى بجرعات مقسمة (٢-٣ مرات في اليوم). ينبغي ضبط الجرعة عند المرضى الذين يعانون من انخفاض الوظيفة الكلوية حيث يطرح البريغابالين بالافراز الكلوي بشكل رئيسي.

على الرغم من دراسة البريغابالين أيضاً بجرعة ٦٠٠ ملغ / يوم، لا يوجد دليل على أن هذه الجرعة تعطي فائدة إضافية مهمة وأن هذه الجرعة كانت أقل قدرة على التحمل. لا ينصح بالعلاج بجرعات تزيد عن ٣٠٠ ملغ / يوم من البريغابالين في ضوء التأثيرات الضارة المعتمدة على الجرعة، الجرعة القصوى الموصى بها هي ٤ كبسولات يومياً عند المرضى الذين لديهم تصفية كرياتينين لا تقل عن ٦٠ مل / دقيقة.

عند التوقف عن الدواء، ينقص تركيزه تدريجيا إلى الحد الأدنى خلال أسبوع واحد.

مرضى الإختلال الكلوي: في ضوء التأثيرات الضارة المعتمدة على الجرعة، وحيث أن البريغابالين يتم التخلص منه بشكل أساسي عن طريق الإفراز الكلوي، يجب تعديل الجرعة عند المرضى الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى على أساس تصفية الكرياتينين، كما هو مبين في الجدول ١ أدناه. يمكن حساب تصفية الكرياتينين بال مل /د من الكرياتينين المصلي (ملغ /دل) باستخدام معادلة كوكروفت وغولت:

الجدول ١: ضبط جرعة البريغابالين بالاعتماد على وظيفة الكلى:

تصفية الكرياتينين (مل/د)	الجرعة اليومية الكلية من البريغابالين (ملغ/يوم)			الجرعة
≥٦٠	١٥٠	٣٠٠	٤٥٠	٦٠٠ مرتين أو ثلاث مرات يومياً
٣٠-٦٠	٧٥	١٥٠	٢٢٥	٣٠٠ مرتين أو ثلاث مرات يومياً
١٥-٣٠	٢٥-٥٠	٧٥	١٥٠-١٠٠	١٥٠ مرة أو مرتين يومياً
<١٥	٢٥	٢٥-٥٠	٧٥ - ٥٠	٧٥ مرة يومياً

بالإضافة إلى ضبط الجرعة اليومي يجب إعطاء جرعات داعمة بعد كل عملية غسل كلى والتي تستمر لـ ٤ ساعات كما هو موضح أدناه.

الجرعات الداعمة بعد غسيل الكلى (ملغ):

المرضى اللذين يتناولون ٢٥ ملغ مرة يومياً	جرعة داعمة واحدة ٢٥ ملغ أو ٥٠ ملغ
المرضى اللذين يتناولون ٢٥ – ٥٠ ملغ مرة يومياً	جرعة داعمة واحدة ٥٠ ملغ أو ٧٥ ملغ
المرضى اللذين يتناولون ٥٠ – ٧٥ ملغ مرة يومياً	جرعة داعمة واحدة ٧٥ ملغ أو ١٠٠ ملغ
المرضى اللذين يتناولون ٧٥ ملغ مرة يومياً	جرعة داعمة واحدة ١٠٠ ملغ أو ١٥٠ ملغ

فرط الجرعة: هناك تجربة محدودة لجرعة زائدة من البريغابالين حيث كانت أعلى جرعة مسجلة من البريغابالين خلال برنامج التطوير السريري هي ٨٠٠٠ ملغ ولم تكن هناك أي نتائج سريرية ملحوظة.

علاج *أو تدبير فرط الجرعة:* لا يوجد دريال محدد لفرط جرعة البريغابالين. فإذا ما تم تحديد ذلك، يمكن محاولة التخلص من الدواء غير الممتص بواسطة التقيؤ أو غسل المعدة. يجب مراعاة الاحتياطات المعتادة للحفاظ على مجرى الهواء. تجرى عمليات الرعاية الداعمة العامة للمريض بما في ذلك رصد العلامات الحيوية ومراقبة الحالة السريرية للمريض.

على الرغم من أن غسيل الكلى لم يتم إجراؤه في الحالات القليلة المعروفة من فرط الجرعة، إلا أنه يمكن تحديد ما إذا كان المريض بحاجته من خلال الحالة السريرية أو عند المرضى الذين يعانون من قصور كلوي كبير. تؤدي إجراءات غسيل الكلى المعيارية إلى تصفية كبيرة للبريغابالين (حوالي ٥٠ ٪ خلال ٤ ساعات) لدى الميكوبالامين قدرة ممتازة على التحمل وليس له سمية معروفة.

مع جرعات عالية من ألفا ليبوئيك أسيد، تم الإبلاغ عن أعراض هضمية، بما في ذلك آلام في البطن والغثيان والقيء، فضلا عن الإسهال، والتفاعلات التأقية، بما في ذلك تشنج الحنجرة. كما تم الإبلاغ عن تفاعلات الحساسية التي تؤثر على الجلد، بما في ذلك الطفح الجلدي، والشرى والحكة.

التعبئة: علبة من الكرتون تحوي شريطي بليستر، وكل شريط يحوي ١٠ كبسولات.

شروط الحفظ: يحفظ في درجة حرارة الغرفة، أقل من ٢٥° م، بعيداً عن الضوء والرطوبة.

إن هـذا دواء	TPP1900000
- الدواء مستحضر ولكن ليس كغيره من المستحضرات. - الدواء مستحضر يؤثر على صحتك، واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر. - اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها، وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك، فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء ونفعه وضرره. - لاتقطع مدة العلاج المحددة من تلقاء نفسك. - لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.	
لاتترك الأدوية أبدا في متناول أيدي الأطفال	
(مجلس وزراء الصحة العرب)	(اتحاد الصيادلة العرب)

إنتاج:
حماة فارما حماة – سورية
هاتف: ٣٣ ٨٦٧٣٩٤١ ٩٦٣+ فاكس: ٣٣ ٨٦٧٣٩٤٣ ٩٦٣+