

Rx -Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

DITON/DITON 100

1. TÊN THUỐC:

Viên nang cứng DITON/DITON 100

2. CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC:

- *Đề xa tầm tay trẻ em.*
- *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng thuốc trước khi dùng.*
- *Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.*

3. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC:

Viên nang cứng DITON

Thành phần hoạt chất:

Pregabalin 75 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch, tinh bột ngô, bột talc

Viên nang cứng DITON 100

Thành phần hoạt chất:

Pregabalin 100 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch, tinh bột ngô, bột talc

4. DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nang cứng số 3.

Mô tả sản phẩm:

Viên nang cứng số 3, màu xanh lá đậm-xanh lá nhạt. Bột trong nang màu trắng hay trắng ngà.

5. CHỈ ĐỊNH:

Phối hợp cùng các thuốc chống co giật để điều trị động kinh cục bộ ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan toả.

Đau do nguyên nhân thần kinh: Viêm dây thần kinh ngoại vi do đái tháo đường, đau thần kinh sau herpes.

Đau cơ do xơ hoá.

6. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Liều lượng:

Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ:

Liều khởi đầu: 150 mg, uống hàng ngày, sau đó tăng dần liều lên sau mỗi tuần tùy đáp ứng, tới 300 mg/ngày rồi 600 mg/ngày.

Rối loạn lo âu lan toả:

Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, có thể tăng dần liều sau mỗi tuần với khoảng cách tăng liều 150 mg tới liều tối đa là 600 mg/ngày.

Đau do viêm dây thần kinh, đau sau Herpes:

Người lớn: Liều khuyến cáo: 150 - 300 mg/ lần, chia làm 2 - 3 lần.

Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, có thể tăng tới 300 mg/ngày trong vòng 1 tuần, tùy theo hiệu quả và sự dung nạp. Nếu vẫn không đỡ sau 2 - 4 tuần điều trị với liều 300 mg/ngày, có thể tăng tới liều 600 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Liều vượt quá 300 mg/ngày chỉ dành cho người vẫn đau và dung nạp được liều 300 mg/ngày, vì tiềm năng nhiều ADR do liều cao.

Đau dây thần kinh do đái tháo đường:

Người lớn: Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, chia làm 3 lần; liều có thể tăng trong 1 tuần tới liều tối đa khuyến cáo 300 mg/ngày chia làm 3 lần. Tăng thêm liều không tăng thêm lợi ích, nhưng thêm nhiều ADR.

Đau cơ do xơ hoá:

Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, tăng lên sau 1 tuần tùy theo đáp ứng tới 300 mg/ngày rồi 450 mg/ngày nếu thấy cần thiết.

Đối với bệnh nhân suy thận:

Cần chỉnh liều theo Cl_{cr} , cụ thể như sau:

Cl_{cr} 30 - dưới 60 ml/phút: Bắt đầu 75 mg/ngày, tối đa 300 mg/ngày; chia 2 - 3 lần.

Cl_{cr} 15 - dưới 30 ml/phút: Bắt đầu 25 - 50 mg/ngày, tối đa 150 mg/ngày; chia 2 hoặc dùng 1 lần duy nhất.

$Cl_{cr} < 15$ ml/phút: Bắt đầu 25 mg/ngày, tối đa 75 mg/ngày; dùng 1 lần duy nhất.

Bệnh nhân thẩm phân máu cần được nhận thêm một liều bổ sung từ 25 - 100 mg pregabalin sau mỗi buổi thẩm phân kéo dài 4 giờ.

Đối với bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan.

Dùng thuốc cho trẻ em và thiếu niên (12 - 17 tuổi):

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên chưa được thiết lập.

Không nên dùng thuốc cho trẻ em.

Dùng thuốc cho người cao tuổi (trên 65 tuổi):

Người cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận suy giảm.

Cách dùng:

Pregabalin được dùng bằng đường uống, chia 2 - 3 lần mỗi ngày, dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn.

7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Thông báo cho bác sĩ nếu bất kỳ điều nào sau đây đúng với bệnh nhân vì bệnh nhân có những bệnh này không được dùng DITOLIN/ DITOLIN 100.

Mẫn cảm với thuốc và/ hoặc bất cứ thành phần nào trong chế phẩm.

8. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Các thuốc chống co giật, kể cả pregabalin thường làm tăng nguy cơ có suy nghĩ/hành vi tự sát. Do đó, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ về các biểu hiện trầm cảm, khuynh hướng muốn tự sát, những thay đổi hành vi bất thường trong quá trình điều trị và cần được hướng dẫn phải thông báo với bác sĩ ngay khi các dấu hiệu trên xuất hiện.

Phải thận trọng khi dùng pregabalin vì có thể gây phù ngoại biên. Không có kết hợp rõ ràng giữa phù ngoại biên với biến chứng tim mạch (như tăng huyết áp, suy tim sung huyết) và phù không do suy thận hoặc gan. Khi dùng phối hợp pregabalin với thiazolidinedion (thuốc

chống đái tháo đường) có nguy cơ tăng trọng lượng cơ thể và phù cao hơn so với khi dùng pregabalin đơn độc.

Pregabalin gây tăng trọng lượng cơ thể liên quan đến liều và thời gian dùng thuốc; tuy nhiên, tăng cân không liên quan đến chỉ số khối lượng cơ thể (BMI) trước khi điều trị, giới tính, hoặc tuổi, và cũng không do phù. Tuy trong nghiên cứu ngắn hạn có kiểm soát, tăng cân không kết hợp với biến đổi lâm sàng quan trọng về huyết áp, nhưng tác dụng lâu dài về tim mạch chưa được làm rõ. Ngoài ra, pregabalin không làm mất kiểm soát glucose huyết.

Một số bệnh nhân tiểu đường bị tăng cân khi dùng pregabalin có thể cần điều chỉnh việc dùng các thuốc hạ đường huyết.

Đối với người bệnh đã có bệnh tim từ trước, phải thận trọng khi dùng thuốc vì có thể làm tăng nguy cơ gây suy tim.

Pregabalin có thể làm tăng CPK và có thể gây globin cơ - niệu kịch phát (mặc dù hiếm gặp). Bệnh nhân cần thông báo với bác sĩ khi có đau, yếu cơ, tăng nhạy cảm đau, đặc biệt khi có kèm theo sốt và/hoặc mệt mỏi, khó chịu. Phải ngừng thuốc khi có biểu hiện của bệnh cơ.

Cần ngừng từ từ và giảm liều pregabalin trong ít nhất 1 tuần trước khi ngừng thuốc để tránh sự tăng tần suất động kinh như đối với các thuốc chống co giật nói chung.

Cần thận trọng với các bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc. Theo dõi các dấu hiệu lạm dụng thuốc (như nhờn thuốc, xu hướng tăng liều hay hành vi tìm kiếm thuốc). Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân dùng pregabalin có biểu hiện sang khoái là 4% so với 1% ở nhóm đối chứng. Trong các nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân, tỷ lệ này lớn hơn, từ 1% - 12%. Khi ngừng thuốc nhanh và đột ngột, thấy các biểu hiện của lệ thuộc thuốc như mất ngủ, nôn, đau đầu, tiêu chảy.

9. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có thai:

Nghiên cứu trên động vật (chuột cống, thỏ) mang thai cho dùng pregabalin với liều tạo nồng độ pregabalin huyết tương (AUC) gấp 5 hoặc trên 5 lần nồng độ thuốc ở người dùng liều tối đa khuyến cáo 600 mg/ngày, thấy tăng tỷ lệ dị dạng ở thai và các biểu hiện nhiễm độc về phát triển thai, gồm có: Tử vong, chậm phát triển, tổn thương chức năng hệ thần kinh và sinh sản ở thai. Do vậy, không nên dùng pregabalin khi đang mang thai chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích cho người mẹ lớn hơn tiềm năng nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ.

Phụ nữ cho con bú:

Pregabalin được bài tiết qua sữa mẹ ở phụ nữ cho con bú. Do tính an toàn của pregabalin ở trẻ nhỏ chưa được biết, nên không khuyến cáo nuôi con bằng sữa mẹ khi đang điều trị bằng pregabalin. Khi quyết định nên ngưng nuôi con bằng sữa mẹ hay ngưng điều trị bằng pregabalin thì cần cân nhắc giữa lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích khi điều trị bằng thuốc này đối với người mẹ.

10. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

Thuốc có ảnh hưởng đến TKTW bao gồm: Buồn ngủ, chóng mặt, có thể làm giảm thể chất và tinh thần của bệnh nhân, do đó cần thận trọng trên những đối tượng lái xe và vận hành máy móc.

11. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Pregabalin làm tăng nồng độ/tác dụng của rượu, thuốc uống chống đái tháo đường nhóm thiazolidinedion, thuốc ức chế thần kinh trung ương, methotrimeprazin, các thuốc ức chế thu hồi serotonin chọn lọc.

Nồng độ/tác dụng của pregabalin được tăng lên bởi droperidol, hydroxyzin, methotrimeprazin.

Nồng độ và tác dụng của pregabalin bị giảm đi bởi ketorolac, ketorolac (nhỏ mũi), ketorolac (đường toàn thân), mefloquin.

Do pregabalin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hóa, lượng thuốc chuyển hóa không đáng kể (< 2% của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng đã chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc *in vitro*, và không gắn với protein huyết tương, pregabalin không tạo ra tương tác, hoặc bị tương tác dược động học.

Trong các nghiên cứu *in vivo*, không quan sát thấy tương tác dược động học lâm sàng giữa pregabalin với phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon hoặc ethanol. Phân tích dược động học trên từng nhóm đối tượng đã chỉ ra rằng các thuốc điều trị tiểu đường dùng đường uống, các thuốc lợi tiểu, insulin, Phenobarbital, tiagabin và topiramate, không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến tốc độ thanh thải pregabalin.

Dùng đồng thời pregabalin với các thuốc tránh thai đường uống norethisteron và/hoặc ethinyl estradiol không ảnh hưởng đến sự ổn định về dược động học của cả 2 thuốc. Pregabalin có thể ảnh hưởng tới tác dụng của ethanol và lorazepam.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dùng nhiều liều pregabalin đường uống kết hợp với oxycodon, lorazepam, hoặc ethanol không gây tác động lâm sàng quan trọng nào đến hoạt động hô hấp. Pregabalin dường như làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động tổng thể gây bởi oxycodon.

Sau khi lưu hành, đã có các báo cáo về suy hô hấp và hôn mê ở bệnh nhân dùng pregabalin và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Đã có các báo cáo sau khi lưu hành về các biến cố liên quan đến giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (ví dụ: tắc ruột, liệt ruột gây tắc nghẽn, táo bón) khi dùng pregabalin với các thuốc có khả năng gây táo bón, ví dụ như thuốc giảm đau nhóm opioid.

Chưa có nghiên cứu cụ thể nào về tương tác dược lực học được tiến hành trên người tình nguyện cao tuổi.

12. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tần suất gặp ADR có thể bị ảnh hưởng bởi liều dùng hoặc các liệu pháp phối hợp. Trong các thử nghiệm về động kinh, ADR thường xảy ra nhiều hơn so với điều trị đau. Sau đây là các ADR có trên cả 2 thử nghiệm trên:

Thường gặp, ADR > 10/100

Tim mạch: Phù ngoại vi.

TKTW: Chóng mặt, ngủ gà, mất điều vận, đau đầu.

Hệ tiêu hóa: Tăng cân, khô miệng.

Hệ cơ - xương: Run cơ.

Mắt: Nhìn mờ, song thị.

Khác: Nhiễm khuẩn.

Ít gặp, $1/100 < ADR < 10/100$

Tim mạch: Đau ngực, phù.

TKTW: Viêm dây thần kinh, suy nghĩ bất thường, mệt mỏi, lú lẫn, sáng khoái, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn chú ý, mất phối hợp động tác, mất/giảm trí nhớ, đau, chóng mặt, cảm giác bất thường/giảm cảm giác, lo lắng, trầm cảm, mất định hướng, ngủ lịm, sốt, mất nhân cách, tăng trương lực cơ, trạng thái li bì, sưng sờ hoặc kích động.

Da: Phù mắt, vết thâm tím, ngứa.

Nội tiết và chuyển hóa: Ứ dịch, giảm glucose huyết.

Dạ dày - ruột: Táo bón, thèm ăn, đầy hơi, nôn, đau bụng, viêm dạ dày - ruột.

Sinh dục - tiết niệu: Tiểu nhiều và tiểu không tự chủ, mất khoái cảm, giảm sinh dục.

Máu: Giảm tiểu cầu.

Cơ - xương: Rối loạn thăng bằng, dáng đi bất thường, yếu cơ, đau khớp, giật cơ, đau lưng, co thắt cơ, giật rung cơ, dị cảm, tăng CPK, chuột rút, đau cơ, nhược cơ.

Mắt: Rối loạn thị giác, giảm thị lực, rung giật nhãn cầu, viêm kết mạc.

Tai: Giảm thính lực.

Hô hấp: Viêm xoang, khó thở, viêm phế quản, viêm họng - thanh quản.

Khác: Hội chứng giả cúm, phản ứng dị ứng.

Hiếm gặp, $ADR < 1/100$

Áp-xe, suy thận cấp, lệ thuộc thuốc (hiếm gặp), kích động, albumin niệu, phản ứng phản vệ, thiếu máu, phù mạch, rối loạn ngôn ngữ, viêm dạ dày, ngừng thở....

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Một số ADR làm người bệnh phải ngừng thuốc. 4% người bệnh bị chóng mặt hoặc buồn ngủ phải ngừng điều trị. Đa số các trường hợp bị nhìn mờ tự hết khi tiếp tục điều trị, dưới 1% người bệnh phải ngừng điều trị. Nếu rối loạn thị giác kéo dài, cần cho thăm khám mắt. Phải ngừng thuốc khi bị bệnh cơ, hoặc khi thấy nồng độ CPK huyết thanh tăng cao ít nhất gấp 3 lần mức cao của giới hạn bình thường.

Phải ngừng thuốc khi có tăng cân, phù ngoại biên ở người đã có bệnh tim từ trước.

Phù mạch tuy hiếm xảy ra nhưng thường xảy ra ngay khi bắt đầu điều trị pregabalin; do đó, trước khi cho bệnh nhân điều trị bằng pregabalin, cần hỏi kỹ tiền sử mẫn cảm và chuẩn bị phương tiện cấp cứu thích hợp.

Ngoài ra, cần thông báo cho người bệnh và gia đình biết về tiềm năng nguy cơ tự sát khi dùng thuốc chống động kinh. Phải chú ý đến các triệu chứng báo hiệu như lo âu, vật vã, hung hãn, tấn công, chống đối, thao cuồng, mất ngủ và trầm cảm. Gia đình cần theo dõi sát người bệnh.

Khi ngừng thuốc, tránh ngừng đột ngột, giảm dần liều trong khoảng ít nhất một tuần.

13. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Kinh nghiệm quá liều pregabalin còn ít. Dùng liều pregabalin cao nhất được báo cáo là 800 mg không thấy hậu quả đáng kể nào về lâm sàng.

Triệu chứng: Bao gồm: Rối loạn cảm xúc, buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, trầm cảm, lo âu và bồn chồn.

Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Nếu có chỉ định, gây nôn hoặc rửa dạ dày, duy trì đường thở nếu cần. Điều trị triệu chứng, hỗ trợ. Thăm phân máu nếu có chỉ định (loại bỏ pregabalin

khoảng 50% trong 4 giờ).

14. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Đặc tính dược lực học:

Cơ chế tác dụng:

Pregabalin là một thuốc chống co giật và giảm đau. Pregabalin có cấu trúc tương tự chất ức chế thần kinh trung ương GABA, song không gắn trực tiếp với các thụ thể GABA_A, GABA_B, hay thụ thể của benzodiazepin, không làm tăng đáp ứng của GABA_A trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, cũng không làm thay đổi nồng độ GABA trên não chuột, không ảnh hưởng đến thu hồi cũng như thoái giáng GABA. Trên các tế bào thần kinh nuôi cấy, sử dụng lâu dài pregabalin sẽ làm tăng mật độ các protein vận chuyển và tăng tốc độ vận chuyển GABA. Pregabalin gắn với các mô thần kinh trung ương với ái lực cao tại vị trí α_2 - δ (một tiểu đơn vị của kênh calci phụ thuộc điện thế). Mặc dù cơ chế chính xác của pregabalin chưa được biết đầy đủ, song việc gắn với tiểu đơn vị α_2 - δ có thể liên quan đến tác dụng giảm đau và chống co giật của pregabalin.

In vitro, pregabalin làm giảm sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh phụ thuộc calci như glutamate, norepinephrin, peptid liên quan đến gen điều hòa calcitonin, và chất P, có thể thông qua điều hòa chức năng của kênh calci.

Kinh nghiệm lâm sàng

Đau thần kinh

Hiệu quả của thuốc đã được chỉ ra từ các nghiên cứu trong bệnh thần kinh do tiểu đường và chứng đau thần kinh sau zona. Hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 9 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong tối đa 13 tuần với liều dùng 2 lần/ngày và tối đa 8 tuần với liều dùng 3 lần/ngày. Nhìn chung, các số liệu về an toàn và hiệu quả của chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong tối đa 13 tuần, đã quan sát thấy có giảm đau trong tuần thứ nhất và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, 35% bệnh nhân được điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân được điều trị với giả dược đã đạt được mức cải thiện 50% ở điểm đau. Đối với bệnh nhân không bị buồn ngủ, mức cải thiện về điểm đau đó cũng đã được quan sát ở 33% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Với bệnh nhân từng có buồn ngủ tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

Đau cơ xơ hóa

Đơn trị liệu bằng pregabalin được nghiên cứu trong 5 nghiên cứu đối chứng bằng giả dược, trong đó có 3 nghiên cứu trong 12 tuần với liều cố định, một nghiên cứu trong 7 tuần với liều cố định và một nghiên cứu trong 6 tháng để đánh giá hiệu quả lâu dài. Điều trị bằng pregabalin trong tất cả các nghiên cứu với liều cố định đã đạt được mức giảm đau đáng kể trong bệnh đau cơ xơ hóa ở liều từ 300 - 600 mg (2 lần/ngày).

Trong 3 nghiên cứu với liều cố định trong 12 tuần, 40% bệnh nhân dùng pregabalin đạt mức cải thiện điểm đau từ 30% trở lên so với 28% bệnh nhân dùng giả dược, 23% bệnh nhân điều trị đạt mức cải thiện điểm đau từ 50% trở lên so với 15% bệnh nhân dùng giả dược.

Pregabalin đạt điểm đánh giá tổng thể cao hơn hẳn so với giả dược trong thang điểm, PGIC (Patient Global Impression of Change - Cảm giác thay đổi tổng thể của bệnh nhân) trong 3

nguyên cứu liều cố định trong 12 tuần (41% bệnh nhân dùng pregabalin cảm thấy đỡ hơn rất nhiều hoặc đỡ hơn nhiều so với 29% bệnh nhân dùng giả dược). Trong thang điểm FIQ (bảng câu hỏi về tác dụng trên đau cơ xơ hóa), so với giả dược, pregabalin đạt mức cải thiện có ý nghĩa thống kê về mặt chức năng trong 2 trên 3 nghiên cứu với liều cố định được đánh giá.

Điều trị bằng pregabalin cải thiện đáng kể chất lượng giấc ngủ theo đánh giá của bệnh nhân trong 4 nghiên cứu dùng liều cố định được tính theo Thang đánh giá giấc ngủ trong Nghiên cứu kết quả y học (MOS-SS). Thang đánh giá phụ về rối loạn giấc ngủ, chỉ số vấn đề về giấc ngủ nói chung MOS-SS và nhật ký chất lượng giấc ngủ hàng ngày.

Trong nghiên cứu 6 tháng, mức cải thiện đau, điểm đánh giá tổng thể (PGIC), chức năng (tổng điểm FIQ) và giấc ngủ (MOS-SS Thang đánh giá phụ về rối loạn giấc ngủ) được duy trì ở bệnh nhân dùng pregabalin với thời gian kéo dài hơn giả dược rõ rệt.

Dùng pregabalin với liều 600 mg/ngày cho mức cải thiện cao hơn về chất lượng giấc ngủ theo đánh giá của bệnh nhân so với liều 300 mg và 450 mg/ngày; tác dụng giảm đau bình quân, điểm đánh giá tổng thể, và chỉ số FIQ là tương tự giữa liều 450 mg và 600 mg/ngày, mặc dù liều 600 mg/ngày được dung nạp kém hơn.

Động kinh

Pregabalin được nghiên cứu trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian điều trị 12 tuần với liều dùng 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Nhìn chung, các số liệu về an toàn và hiệu quả của các chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Đã quan sát thấy có giảm tần số các cơn động kinh ở tuần thứ nhất.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian 4 - 6 tuần điều trị, một nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi trong thời gian 8 tuần và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát dài hạn cùng với một giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi trong thời gian 6 tháng điều trị.

Đã quan sát thấy có giảm các triệu chứng của rối loạn lo âu lan tỏa theo thang đánh giá độ lo âu Hamilton (HAM-A) trong tuần thứ nhất.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (thời gian 4 - 8 tuần điều trị), 52% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 38% bệnh nhân điều trị bằng giả dược đã đạt mức cải thiện ít nhất là 50% tổng số điểm theo thang đánh giá độ lo âu HAM-A từ trước khi điều trị cho tới khi kết thúc điều trị.

15. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu:

Pregabalin được hấp thu nhanh chóng ở đường tiêu hóa và nồng độ tối đa đạt được sau khi uống là 1,5 giờ. Sinh khả dụng đường uống khoảng 90%. Thức ăn làm giảm tốc độ chứ không giảm mức độ hấp thu, tuy nhiên điều này không có ý nghĩa về lâm sàng. Nồng độ ổn định đạt được sau khi uống 1 - 2 ngày.

Phân bố:

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin dễ dàng đi qua hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và xuất hiện trong sữa chuột. Ở người, thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin sau khi dùng đường uống

là khoảng 0,56 lít/kg. Pregabalin không gắn với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Pregabalin không gắn với protein huyết tương và hầu như không bị chuyển hóa. Sau khi dùng pregabalin có đánh dấu phóng xạ, khoảng 98% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu là của pregabalin ở dạng chưa chuyển hóa. Dẫn xuất N-methylat của pregabalin, chất chuyển hóa chính của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm khoảng 0,9% liều dùng. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu nào về sự biến đổi pregabalin dạng đồng phân tả truyền thành đồng phân hữu truyền.

Thải trừ:

Khoảng 98% được đào thải qua thận dưới dạng không đổi.

Thời gian bán thải trung bình là 6,3 giờ. Pregabalin được loại bỏ qua thẩm phân máu.

Tuyến tính/không tuyến tính:

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Độ biến thiên dược động học giữa các đối tượng của pregabalin là thấp (< 20%). Các đặc tính dược động học của chế độ đa liều có thể dự đoán được từ các dữ liệu của liều đơn. Vì vậy không cần thiết phải kiểm tra định kỳ nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Được động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Giới tính:

Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy giới tính không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

Suy thận:

Tốc độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với tốc độ thanh thải creatinin. Thêm vào đó, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương qua thẩm tách máu (sau 4 giờ thẩm tách máu nồng độ của pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Bởi vì thải trừ qua thận là đường thải trừ chính, cần phải giảm liều cho bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung cho bệnh nhân thẩm tách máu.

Suy gan:

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được tiến hành trên bệnh nhân suy gan. Vì pregabalin được chuyển hóa không đáng kể và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không chuyển hóa, bệnh nhân suy gan dự kiến sẽ không có thay đổi đáng kể về nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi):

Tốc độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi cao. Mức giảm của tốc độ thanh thải pregabalin theo đường uống thống nhất với mức giảm của tốc độ thanh thải creatinin khi tuổi cao. Có thể cần giảm liều pregabalin cho các bệnh nhân tổn thương chức năng thận do tuổi cao.

Phụ nữ cho con bú:

Dược động học của liều pregabalin 150 mg dùng 12 giờ/lần (liều 300 mg hàng ngày) đã được khảo sát ở 10 phụ nữ đang có tiết sữa, các phụ nữ này đang ở giai đoạn sau khi sinh tối thiểu là 12 tuần. Sự tiết sữa ít ảnh hưởng hoặc không có ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được tiết vào sữa với nồng độ ổn định trung bình vào khoảng 76% so với nồng độ thuốc trong huyết tương của mẹ. Liều pregabalin trung bình từ sữa mẹ và trẻ nhận hàng ngày (giả sử lượng sữa tiêu thụ trung bình là 150 ml/kg/ngày) là 0,31 mg/kg/ngày, liều này tính theo mg/kg sẽ là khoảng 7% so với liều của người mẹ.

Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng:

Trong các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý trên động vật, pregabalin được dung nạp tốt ở liều điều trị. Trong các nghiên cứu về độc tính với liều nhắc lại trên chuột và khỉ, đã quan sát thấy các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, bao gồm giảm vận động, tăng vận động và mất khả năng điều hòa cơ. Thường quan sát thấy hiện tượng tăng tỉ lệ teo võng mạc ở chuột già bị bạch tạng sau khi dùng pregabalin dài hạn ở liều ≥ 5 lần liều trung bình cho người ở liều lâm sàng khuyến cáo tối đa.

Tác dụng gây quái thai

Pregabalin không gây quái thai trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Độc tính gây quái thai trên chuột cống và thỏ chỉ xảy ra khi dùng liều cao hơn lượng sử dụng trên người. Trong các nghiên cứu độc tính trước hoặc sau khi sinh, pregabalin gây độc tính tăng trưởng trên con non của chuột cống ở liều lớn hơn 2 lần liều tối đa trên người.

Khả năng gây đột biến gen

Pregabalin không gây hại cho gen dựa trên các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*.

Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu 2 năm về khả năng gây ung thư của pregabalin được tiến hành trên chuột nhắt và chuột cống. Không phát hiện được khối u nào trên chuột cống dùng liều gấp 24 lần liều trung bình trên người với liều dùng lâm sàng khuyến cáo tối đa là 600 mg/ngày. Trên chuột nhắt với liều dùng tương tự liều dùng trên người, không thấy có sự tăng khối u nào, nhưng có ghi nhận được mức tăng tỷ lệ u mạch máu (haemangiosarcoma) ở liều cao. Cơ chế không gây hại cho gen của sự tạo thành khối u do pregabalin gây ra trên chuột nhắt bao gồm các thay đổi về tiểu cầu và đi liền với tăng sinh tế bào nội mạc. Các thay đổi về tiểu cầu không xảy ra trên chuột cống và người theo các dữ liệu lâm sàng ngắn hạn hoặc kéo dài có giới hạn. Không có bằng chứng nào về các nguy cơ liên quan trên người.

Trên chuột cống chưa trưởng thành, các loại độc tính không khác nhau về chất so với trên chuột trưởng thành. Tuy nhiên chuột cống chưa trưởng thành nhạy cảm hơn nhiều. Ở liều điều trị, có các dấu hiệu lâm sàng của hệ thần kinh trung ương (CNS) là tăng cường hoạt động và nghiến răng và một số thay đổi về tăng trưởng (ức chế tăng cân nhất thời). Các tác dụng trên chu kỳ động dục được quan sát ở liều cao gấp 5 lần liều sử dụng trên người. Các tác động trên hành vi/nhận thức được phát hiện trên chuột cống chưa trưởng thành từ 1 – 2 tuần tuổi sau khi dùng liều > 2 lần (phản xạ nghe đột ngột) hoặc > 5 lần (khả năng tiếp thu/trí nhớ) liều trên người. Việc giảm phản xạ nghe đột ngột được thấy trên chuột cống chưa trưởng thành từ 1 - 2 tuần tuổi sau khi dùng liều > 2 lần liều điều trị trên người. 9 tuần sau khi dùng thuốc, không còn thấy các tác dụng này nữa.

16. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

17. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC:

Bảo quản:

Ở nhiệt độ không quá 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc khi đã quá hạn dùng

của thuốc in trên bao bì.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT:

Cơ sở đăng ký:

CÔNG TY CỔ PHẦN Villa-Villa

Tầng 12B, Tòa nhà Cienco 4, phường Võ Thị Sáu, Quận 3, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Điện thoại: 0931 800 800 – Email: vry@villa-villa.vn – www.villa-villa.vn

Cơ sở sản xuất:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM 2/9

Số 930 C4, đường C, Khu công nghiệp Cát Lái, cụm 2, Phường Thạnh

Mỹ Lợi, thành phố Thủ Đức, thành phố Hồ Chí Minh.

ĐT: (028)38687355

FAX: 84.28.38687356



NADYPHAR

Ngày 5 tháng 12 năm 2023



Phạm Văn Việt