

RxGANZAPAI

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN

Mỗi viên **Ganzapai** có chứa:

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 75 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch, talc, nang cứng số 2 (màu trắng – trắng).

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả dạng bào chế: Viên nang cứng số 2, màu trắng - trắng, bên trong chứa bột thuốc khô tơi màu trắng.

3. CHỈ ĐỊNH

Đau thần kinh: Điều trị đau thần kinh ngoại vi và trung ương ở người lớn.

Động kinh: Điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ, có hoặc không kèm theo động kinh toàn bộ thứ phát ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan tỏa: Điều trị rối loạn lo âu lan tỏa (GAD) ở người lớn.

Đau cơ xơ hóa: Điều trị chứng đau cơ xơ hóa (fibromyalgia).

4. LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG

Liều dùng

Khoảng liều từ 150 mg đến 600 mg mỗi ngày, chia thành 2 - 3 lần.

Đau thần kinh

Liều ban đầu: 150 mg/ngày, chia 2 – 3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau khoảng thời gian 3-7 ngày, nếu cần, có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau khoảng 7 ngày điều trị thêm.

Động kinh

Liều ban đầu: 150 mg/ngày, chia 2 – 3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 1 tuần. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Khoảng liều dùng từ 150 mg đến 600 mg/ngày, chia 2 – 3 lần. Cần thường xuyên đánh giá lại nhu cầu điều trị.

Liều ban đầu: 150 mg/ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều tới 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. Sau khi điều trị thêm 1 tuần, liều dùng có thể tăng đến 450 mg/ngày. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Đau cơ xơ hóa

Liều thông thường với hầu hết bệnh nhân là từ 300 mg đến 450 mg/ngày được chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị tốt hơn với liều 600 mg/ngày. Nên khởi đầu với



liều 75mg, 2 lần/ngày (tức 150 mg/ngày) và có thể tăng lên đến 150mg, 2 lần/ngày (tức 300 mg/ngày) trong vòng 1 tuần tùy theo hiệu quả và khả năng dung nạp. Bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ với liều 300 mg/ngày có thể tăng lên liều 225 mg, 2 lần/ngày (tức 450mg/ngày). Nếu cần thiết, ở một số bệnh nhân, tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng lên mức liều tối đa là 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Ngừng thuốc

Nếu phải ngừng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong thời gian tối thiểu là 1 tuần với bất kỳ chỉ định nào.

Suy thận

Pregabalin chủ yếu được bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Vì độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin nên việc giảm liều trên các bệnh nhân tổn thương chức năng thận phải tùy theo từng cá nhân và theo tốc độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}), được trình bày trong bảng 1 sử dụng công thức:

$$Cl_{cr} \left(\frac{ml}{phút} \right) = \left[\frac{[140 - tuổi (năm)] \times cân nặng (kg)}{72 \times creatinin huyết thanh (mg/dl)} \right] (x 0,85 \text{ với bệnh nhân nữ})$$

Pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu (50% thuốc được loại bỏ trong 4 giờ). Với các bệnh nhân đang thẩm phân máu, liều hàng ngày của pregabalin cần được điều chỉnh tùy theo chức năng thận. Bên cạnh liều hàng ngày, nên dùng một liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ thẩm phân máu (xem bảng 1).

Bảng 1. Điều chỉnh liều pregabalin theo chức năng thận

Độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày (mg/ngày)		Chế độ liều
	Liều khởi đầu	Liều tối đa	
≥ 60	150	600	2 – 3 lần/ngày
≥ 30 đến < 60	75	300	2 – 3 lần/ngày
≥ 15 đến < 30	25 - 50	150	1 – 2 lần/ngày
< 15	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ sung sau khi thẩm phân máu (mg)			
	25	100	Liều duy nhất

Suy gan: Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên (12 đến 17 tuổi) chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có được mô tả trong mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc và Dược lực học, Dược động học* nhưng chưa có đề xuất về liều dùng.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Có thể cần giảm liều pregabalin ở người cao tuổi do chức năng thận suy giảm.

Cách dùng

Chỉ dùng đường uống. Pregabalin có thể uống cùng thức ăn hoặc không.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với pregabalin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân tiểu đường

Theo thực hành lâm sàng hiện nay, một số bệnh nhân tiểu đường tăng cân khi sử dụng pregabalin có thể cần điều chỉnh các thuốc hạ đường huyết.

Phản ứng quá mẫn

Trong giám sát hậu mại, đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn, bao gồm các trường hợp phù mạch. Cần ngừng pregabalin ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng của phù mạch, như sưng mắt, quanh miệng hoặc đường hô hấp trên.

Phản ứng bất lợi nghiêm trọng trên da (SCAR)

Các phản ứng da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo hiếm gặp khi sử dụng pregabalin.

Chóng mặt, buồn ngủ, mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần

Điều trị bằng pregabalin có liên quan đến chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng nguy cơ bị thương do tai nạn (ngã) ở người cao tuổi. Cũng đã có các báo cáo hậu mại về mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần. Do đó, bệnh nhân nên được khuyến thận trọng cho đến khi họ quen với các tác dụng tiềm ẩn của thuốc.

Ảnh hưởng thị giác

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin có báo cáo nhìn mờ cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược, nhưng trong hầu hết các trường hợp đã tự khỏi khi tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có thực hiện xét nghiệm nhãn khoa, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi trường thị giác ở bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược; tỷ lệ thay đổi đáy mắt cao hơn ở bệnh nhân dùng giả dược.

Trong giám sát hậu mại, cũng đã có báo cáo về các phản ứng bất lợi trên thị giác, bao gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc các thay đổi khác về thị lực, đa số chỉ thoáng qua. Ngừng pregabalin, các triệu chứng thị giác này có thể tự khỏi hoặc được cải thiện.

Suy thận

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo và trong một số trường hợp việc ngừng pregabalin đã cho thấy tác dụng bất lợi này có thể hồi phục được.

Ngừng sử dụng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời

Không có đủ dữ liệu về việc ngừng sử dụng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời sau khi đã kiểm soát được cơn động kinh bằng pregabalin trong trường hợp điều trị bổ sung, để chuyển sang đơn trị liệu bằng pregabalin.

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo hậu mại về suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân dùng pregabalin. Những phản ứng này chủ yếu gặp ở bệnh nhân cao tuổi có vấn đề về tim mạch trong quá trình điều trị bằng pregabalin cho chỉ định đau thần kinh. Nên thận trọng khi dùng pregabalin ở những bệnh nhân này. Khi ngừng dùng pregabalin, phản ứng này sẽ hết.

Điều trị đau thần kinh trung ương do chấn thương tủy

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do chấn thương tủy sống, tỷ lệ tác dụng phụ nói chung, tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là buồn ngủ đã tăng lên. Điều này có thể do tác dụng hiệp đồng của các thuốc dùng đồng thời (như thuốc chống co cứng cơ) cần thiết cho tình trạng này. Điều này cần được xem xét khi kê đơn pregabalin trong tình trạng này.

Suy hô hấp

Đã có báo cáo về suy hô hấp nặng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, mắc bệnh về đường hô hấp hoặc thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời thuốc ức chế thần kinh trung ương và người cao tuổi có thể có nguy cơ cao gặp tác dụng phụ nghiêm trọng này. Có thể cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Suy nghĩ và hành vi tự tử

Suy nghĩ và hành vi tự tử đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy có một nguy cơ gia tăng nhỏ về suy nghĩ và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ. Các trường hợp có suy nghĩ và hành vi tự tử đã được quan sát thấy ở bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin trong giám sát hậu mại. Một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng thiết kế nghiên cứu tự kiểm soát (so sánh các giai đoạn điều trị với các giai đoạn không điều trị ở một cá nhân) đã cho thấy bằng chứng về việc tăng nguy cơ khởi phát hành vi tự tử mới và tử vong do tự tử ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin.

Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được khuyến khích tham khảo ý kiến bác sĩ nếu có dấu hiệu suy nghĩ hoặc hành vi tự tử. Cần theo dõi bệnh nhân để tìm các dấu hiệu suy nghĩ hoặc hành vi tự tử và cân nhắc phương pháp điều trị thích hợp. Nên ngừng điều trị pregabalin trong trường hợp bệnh nhân có suy nghĩ hoặc hành vi tự tử.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

Đã có báo cáo hậu mại về các vấn đề liên quan đến suy giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (như tắc ruột, liệt ruột, táo bón) khi pregabalin được sử dụng đồng thời với các thuốc có khả năng gây táo bón, như thuốc giảm đau opioid. Khi pregabalin và opioid được sử dụng kết hợp, nên xem xét các biện pháp ngăn ngừa táo bón (đặc biệt ở bệnh nhân nữ và người cao tuổi).

Sử dụng đồng thời với các opioid

Cần thận trọng khi kê đơn pregabalin cùng với opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu bệnh chứng của người sử dụng opioid, những bệnh nhân dùng pregabalin cùng với opioid có nguy cơ tử vong liên quan đến opioid cao hơn so với chỉ sử dụng opioid (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19 – 2,36]). Sự gia tăng nguy cơ này được quan sát thấy ở pregabalin liều thấp (≤ 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 – 2,22]) và có xu hướng tăng nguy cơ ở pregabalin liều cao (> 300 mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24 – 5,06]).

Sử dụng sai mục đích, nguy cơ lạm dụng hoặc lệ thuộc

Pregabalin có thể gây lệ thuộc thuốc, có thể xảy ra ở liều điều trị. Các trường hợp lạm dụng và sử dụng sai mục đích đã được báo cáo. Bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ cao hơn đối với việc sử dụng sai mục đích, lạm dụng và lệ thuộc pregabalin, do đó cần

thận trọng khi sử dụng pregabalin cho những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn pregabalin, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ sử dụng sai mục đích, lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc của bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin cần được theo dõi các triệu chứng của việc sử dụng sai mục đích, lạm dụng hoặc lệ thuộc pregabalin, chẳng hạn như tăng khả năng chịu thuốc, tăng liều, hành vi tìm kiếm thuốc.

Hội chứng cai thuốc

Hội chứng cai thuốc đã được quan sát thấy sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn bằng pregabalin. Các triệu chứng sau đây đã được báo cáo: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, hồi hộp, trầm cảm, đau, co giật, đổ mồ hôi nhiều và chóng mặt. Sự xuất hiện của hội chứng cai thuốc sau khi ngừng pregabalin có thể cho thấy sự lệ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu cần ngừng pregabalin, nên thực hiện dần dần trong ít nhất 1 tuần, bất kể chỉ định.

Co giật, bao gồm trạng thái động kinh và co giật toàn thể, có thể xảy ra trong khi sử dụng pregabalin hoặc ngay sau khi ngừng pregabalin.

Liên quan đến việc ngừng điều trị lâu dài pregabalin, dữ liệu cho thấy tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng.

Bệnh não

Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo, chủ yếu ở những bệnh nhân có các bệnh lý nền có thể dẫn đến bệnh não.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ/Tránh thai

Việc sử dụng thuốc trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể gây ra dị tật bẩm sinh nghiêm trọng cho thai nhi. Không nên sử dụng pregabalin trong thai kỳ trừ khi lợi ích cho mẹ vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ/Tránh thai

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị.

Thời kỳ có thai

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản.

Pregabalin đã được chứng minh là có thể qua nhau thai ở chuột. Pregabalin có thể qua nhau thai của người.

Dị tật bẩm sinh nghiêm trọng

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu trên hơn 2700 phụ nữ mang thai tiếp xúc với pregabalin trong ba tháng đầu thai kỳ cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng (MCM) cao hơn ở trẻ em (sống hoặc chết lưu) tiếp xúc với pregabalin so với trẻ không tiếp xúc (5,9% so với 4,1%).

Nguy cơ mắc MCM ở trẻ em tiếp xúc với pregabalin trong ba tháng đầu thai kỳ cao hơn một chút so với trẻ không tiếp xúc (tỷ lệ mắc điều chỉnh và khoảng tin cậy 95%: 1,14 (0,96-1,35)), và so với trẻ tiếp xúc với lamotrigine (1,29 (1,01-1,65)) hoặc duloxetine (1,39 (1,07-1,82)).

Các phân tích về dị tật cụ thể cho thấy nguy cơ mắc dị tật ở hệ thần kinh, mắt, sút môi, dị tật đường tiết niệu và dị tật bộ phận sinh dục cao hơn, nhưng số lượng mẫu nhỏ và ước tính không chính xác.

Không nên dùng thuốc trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết (nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi).

Thời kỳ cho con bú

Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của pregabalin ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ chưa được biết rõ. Khi quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị bằng pregabalin cần cân nhắc đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của pregabalin đối với khả năng sinh sản của nữ giới.

Trong một thử nghiệm lâm sàng đánh giá ảnh hưởng của pregabalin đến khả năng di chuyển của tinh trùng, đối tượng nam giới khỏe mạnh sử dụng pregabalin với liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị, không thấy có ảnh hưởng đến khả năng di chuyển của tinh trùng.

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cái đã cho thấy tác dụng bất lợi đến khả năng sinh sản. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực đã cho thấy tác dụng bất lợi đến khả năng sinh sản và phát triển. Mối liên quan lâm sàng của những phát hiện này là chưa rõ.

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

Pregabalin có thể ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Thuốc có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia các hoạt động nguy hiểm tiềm ẩn khác cho đến khi biết được liệu thuốc có ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này hay không.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Vì pregabalin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi, trải qua quá trình chuyển hóa không đáng kể ở người (< 2% liều được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa), không ức chế quá trình chuyển hóa thuốc *in vitro* và không liên kết với protein huyết tương, nên ít có khả năng xảy ra hoặc chịu tác động của các tương tác dược động học.

Nghiên cứu *in vivo* và phân tích dược động học quần thể

Theo đó, trong các nghiên cứu *in vivo*, không thấy có tương tác dược động học liên quan lâm sàng giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon hoặc ethanol. Phân tích dược động học quần thể cho thấy các thuốc điều trị tiểu đường đường uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabin và topiramate không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể đến độ thanh thải pregabalin.

Thuốc tránh thai đường uống, norethisteron và/hoặc ethinyl estradiol

Dùng đồng thời pregabalin với thuốc tránh thai đường uống norethisteron và/hoặc ethinyl estradiol không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của cả hai thuốc.

Các sản phẩm thuốc ảnh hưởng đến hệ thống thần kinh trung ương

Pregabalin có thể làm tăng tác dụng của ethanol và lorazepam.

Trong giám sát hậu mại, đã có báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở những bệnh nhân dùng pregabalin và opioid và/hoặc các sản phẩm thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS) khác. Pregabalin có thể có tác dụng phụ trong việc suy giảm chức năng nhận thức và vận động thô do oxycodon gây ra.

Tương tác thuốc và người cao tuổi

Không có nghiên cứu tương tác dược động học cụ thể nào được thực hiện trên người tình nguyện cao tuổi. Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN (ADR) CỦA THUỐC

Chương trình lâm sàng pregabalin có sự tham gia của hơn 8900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó hơn 5600 bệnh nhân tham gia các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược. Các tác dụng không mong muốn được báo cáo thường gặp nhất là chóng mặt và buồn ngủ. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ đến trung bình. Trong tất cả các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 12% đối với bệnh nhân dùng pregabalin và 5% đối với bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn hay gặp nhất dẫn đến ngừng điều trị pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Bảng 2 dưới đây liệt kê tất cả các tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ cao hơn so với giả dược và ở nhiều hơn một bệnh nhân, phân loại theo hệ cơ quan và tần suất: rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$), thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$), ít gặp ($1/1000 \leq ADR < 1/100$), hiếm gặp ($1/10\,000 \leq ADR < 1/1000$), rất hiếm gặp ($ADR < 1/10\,000$), không rõ (chưa thể ước tính từ số liệu hiện có).

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây có thể cũng liên quan đến bệnh nền và/hoặc các sản phẩm thuốc sử dụng đồng thời.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do chấn thương tủy sống, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nói chung, tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương và đặc biệt là tình trạng buồn ngủ tăng lên.

Các phản ứng bổ sung được báo cáo từ giám sát hậu mại được in nghiêng trong danh sách bên dưới.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn của pregabalin

Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Viêm mũi họng
Máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính
Hệ miễn dịch	
Ít gặp	<i>Quá mẫn</i>
Hiếm gặp	<i>Phù mạch, phản ứng dị ứng</i>
Chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng cảm giác thèm ăn
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết

Tâm thần	
Thường gặp	Hung cảm, lú lẫn, cáu kỉnh, mất phương hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục
Ít gặp	Áo giác, hoảng sợ, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng hưng phấn, <i>hung hăng</i> , thay đổi tâm trạng, rối loạn nhân cách, khó diễn đạt bằng ngôn ngữ, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, mất khoái cảm, lãnh cảm
Hiếm gặp	Mất kiểm soát, hành vi tự tử, ý định tự tử
Không rõ	<i>Phụ thuộc thuốc</i>
Hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Hoa mắt, buồn ngủ, đau đầu
Thường gặp	Mất thăng bằng, phối hợp bất thường, run tay, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất tập trung, dị cảm, giảm cảm giác, buồn ngủ, rối loạn thăng bằng, uể oải
Ít gặp	Ngất, lơ mơ, rung giật cơ, <i>mất ý thức</i> , tăng động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, <i>suy giảm tinh thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác nóng rát, mất vị giác, <i>khó chịu</i>
Hiếm gặp	<i>Cơ giật</i> , loạn khứu giác, giảm vận động, chứng khó viết
Mắt	
Thường gặp	Nhìn mờ, nhìn đôi
Ít gặp	Mất thị lực ngoại vi, rối loạn thị giác, sung mắt, giảm trường thị giác, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt
Hiếm gặp	<i>Mất thị lực, viêm giác mạc</i> , nhìn dao động, thay đổi nhận thức chiều sâu thị giác, giãn đồng tử, lác, lóa mắt
Tai và tai trong	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Tăng thính lực
Tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp chậm xoang, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>Khoảng QT kéo dài</i> , nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang
Mạch máu	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng mặt, đỏ bừng, chân tay lạnh
Hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi
Hiếm gặp	<i>Phù phổi</i> , đau họng
Chưa rõ	Suy giảm hô hấp
Tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn, <i>buồn nôn</i> , táo bón, <i>tiêu chảy</i> , đầy hơi, trướng bụng, khô miệng
Ít gặp	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác ở miệng
Hiếm gặp	Cổ trướng, viêm tụy, <i>sung lười</i> , khó nuốt
Gan mật	
Ít gặp	Men gan cao (ALT, AST)

Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
Da và mô dưới da	
Ít gặp	Phát ban dạng sẩn, mề đay, tăng tiết mồ hôi, ngứa
Hiếm gặp	Hội chứng thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens Johnson, loét mô hôi lạnh
Hệ cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt cổ tử cung
Ít gặp	Sưng khớp, đau cơ, co rút cơ, đau cổ, cứng cơ
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân
Thận và tiết niệu	
Ít gặp	Tiểu tiện không tự chủ, khó tiểu
Hiếm gặp	Suy thận, tiểu ít, bí tiểu
Hệ sinh sản và tuyến vú	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn chức năng tình dục, xuất tinh chậm, đau bụng kinh, đau vú
Hiếm gặp	Mất kinh, tiết dịch ở vú, vú to, nữ hóa tuyến vú
Toàn thân và tại vị trí đưa thuốc	
Thường gặp	Phù ngoại vi, phù, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi
Ít gặp	Phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát, ớn lạnh, suy nhược
Xét nghiệm	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Tăng creatin phosphokinase huyết, tăng glucose huyết, giảm số lượng tiểu cầu, tăng creatinin huyết, giảm kali huyết, giảm cân
Hiếm gặp	Giảm số lượng bạch cầu

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, hội chứng cai thuốc đã được ghi nhận. Các triệu chứng sau đã được báo cáo: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, hồi hộp, trầm cảm, đau, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Các triệu chứng này có thể cho thấy sự lệ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Liên quan đến việc ngừng điều trị pregabalin dài hạn, dữ liệu cho thấy tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng.

Trẻ em

Hồ sơ an toàn của pregabalin được quan sát trong năm nghiên cứu nhi khoa ở bệnh nhân động kinh cục bộ, có hoặc không kèm theo động kinh toàn thể thứ phát (nghiên cứu an toàn và hiệu quả trong 12 tuần ở bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, n = 295; nghiên cứu an toàn và hiệu quả trong 14 ngày ở bệnh nhân 1 tháng tuổi đến dưới 4 tuổi, n = 175; nghiên cứu dược động học và khả năng dung nạp, n = 65; và 2 nghiên cứu tính an toàn ngắn hạn mở trong 1 năm, n = 54 và n=431) tương tự như hồ sơ được quan sát trong các nghiên cứu ở người lớn ở bệnh nhân mắc bệnh động kinh. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong nghiên cứu 12 tuần với điều trị pregabalin là buồn ngủ, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất trong nghiên cứu 14 ngày với điều trị pregabalin là buồn ngủ, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Theo kinh nghiệm hậu mãi, các tác dụng không mong muốn được báo cáo hay gặp nhất khi dùng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, kích động và bồn chồn. Co giật cũng được báo cáo.

Trong những trường hợp hiếm gặp, đã có báo cáo về các trường hợp hôn mê.

Cách xử trí

Điều trị quá liều pregabalin nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung và có thể bao gồm lọc máu nếu cần thiết.

12. DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh

Mã ATC: N03AX16

Pregabalin là một chất tương tự như acid gamma-aminobutyric (GABA) (acid (S)-3-(aminomethyl-5-methylhexanoic).

Cơ chế tác dụng

Pregabalin gắn với 1 tiểu đơn vị phụ (protein $\alpha_2\text{-}\delta$) của kênh cổng điện thế calci trong hệ thần kinh trung ương.

Bằng chứng từ các mô hình động vật bị tổn thương thần kinh cho thấy pregabalin giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh cảm thụ đau phụ thuộc calci ở tủy sống, có thể bằng cách ngăn cản vận chuyển calci và/hoặc giảm dòng calci. Bằng chứng từ các mô hình động vật khác bị tổn thương thần kinh cho thấy hoạt tính giảm đau của pregabalin cũng có thể gián tiếp qua tương tác với các con đường thần kinh phó giao cảm dẫn truyền bằng noradrenalin và serotonin.

Trẻ em

Chưa rõ tính an toàn và hiệu quả của pregabalin trong hỗ trợ điều trị động kinh ở bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên. Các tác dụng không mong muốn quan sát thấy trong một nghiên cứu về dược động học và khả năng dung nạp ở bệnh nhân từ 3 tháng đến 16 tuổi ($n = 65$) nhập viện do bị động kinh khởi phát cục bộ tương tự như ở người lớn. Kết quả của một nghiên cứu đối chứng giả được trong 12 tuần trên 295 bệnh nhân nhi từ 4 – 16 tuổi và một nghiên cứu đối chứng giả được trong 14 ngày ở 175 bệnh nhân nhi từ 1 tháng – dưới 4 tuổi để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của pregabalin trong hỗ trợ điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ và một nghiên cứu tính an toàn nhân mở trong 1 năm ở 54 bệnh nhân nhi từ 3 tháng đến 16 tuổi bị động kinh cho thấy tác dụng không mong muốn gồm sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên hay gặp hơn so với các nghiên cứu ở người lớn bị động kinh.

Trong nghiên cứu đối chứng giả được kéo dài 12 tuần, bệnh nhân nhi (4 – 16 tuổi) được chỉ định dùng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày (tối đa 150 mg/ngày), pregabalin 10 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày) hoặc giả được. Tỷ lệ đối tượng giảm ít nhất 50% các cơn động kinh khởi phát cục bộ lần lượt là 40,6% ở đối tượng dùng pregabalin 10 mg/kg/ngày ($p=0,0068$ so với giả được), 29,1% ở đối tượng dùng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày ($p=0,2600$ so với giả được) và 22,6% ở đối tượng dùng giả được.

Trong nghiên cứu đối chứng giả dược, bệnh nhân nhi (1 tháng – nhỏ hơn 4 tuổi) được chỉ định dùng pregabalin 7 mg/kg/ngày, pregabalin 14 mg/kg/ngày hoặc giả dược. Tần suất động kinh trung bình 24 giờ từ khi bắt đầu đến lần khám cuối cùng tương ứng là 4,7 và 3,8 đối với liều pregabalin 7 mg/kg/ngày; 5,4 và 1,4 đối với liều pregabalin 14 mg/kg/ngày; 2,9 và 2,3 khi dùng giả dược. Pregabalin 14 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể tần suất cơn động kinh khởi phát cục bộ so với giả dược ($p=0,0223$); pregabalin 7 mg/kg/ngày không cho thấy sự cải thiện so với giả dược.

13. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học ở trạng thái ổn định của pregabalin tương tự nhau ở người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân động kinh đang dùng thuốc chống động kinh và các bệnh nhân đau mạn tính.

Hấp thu

Pregabalin được hấp thu nhanh chóng khi dùng lúc đói, với nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi dùng cả đơn liều và liều đa. Sinh khả dụng đường uống của pregabalin khoảng $\geq 90\%$ và không phụ thuộc vào liều. Khi dùng nhắc lại, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Tốc độ hấp thu pregabalin giảm khi dùng cùng thức ăn, dẫn đến giảm C_{max} khoảng 25 - 30% và kéo dài t_{max} lên khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin cùng với thức ăn không ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hấp thu pregabalin về mặt lâm sàng.

Phân bố

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy pregabalin đi qua hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và có mặt trong sữa chuột mẹ. Ở người, thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin sau khi uống khoảng 0,56 l/kg. Pregabalin không liên kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Pregabalin được chuyển hóa rất ít ở người. Sau khi dùng một liều pregabalin được gắn nhãn phóng xạ, khoảng 98% lượng phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu là pregabalin dạng không đổi. Dẫn xuất N-methyl hóa của pregabalin, là chất chuyển hóa chính của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm 0,9% liều dùng. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu nào chứng tỏ pregabalin dạng đồng phân S được racemic hóa thành đồng phân R.

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu nhờ bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Độ thanh thải pregabalin trong huyết tương và độ thanh thải qua thận tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin.

Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang lọc máu.

Tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Biến thiên dược động học của pregabalin giữa các cá thể thấp ($< 20\%$). Dược động học đa liều có thể dự đoán được từ dữ liệu liều đơn. Do đó, không cần theo dõi thường xuyên nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Giới tính

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

Suy thận

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương nhờ lọc máu (sau 4 giờ lọc máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Do thải trừ qua thận là đường thải trừ chính nên cần giảm liều ở bệnh nhân suy thận và bổ sung liều sau khi lọc máu.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu được động học cụ thể nào được thực hiện trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Vì pregabalin được chuyển hóa không đáng kể và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi, nên suy giảm chức năng gan không được dự kiến sẽ làm thay đổi đáng kể nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Trẻ em

Trong một nghiên cứu được động học và khả năng dung nạp, được động học của pregabalin đã được đánh giá ở bệnh nhân nhi động kinh (nhóm tuổi: 1 – 23 tháng tuổi, 2 – 6 tuổi, 7 – 11 tuổi và 12 – 16 tuổi) với các mức liều 2,5; 5; 10 và 15 mg/kg/ngày.

Bệnh nhân nhi sau khi uống pregabalin ở trạng thái nhịn ăn, thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là từ 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi dùng thuốc và tương tự ở tất cả các nhóm tuổi.

Các chỉ số C_{max} và AUC của pregabalin tăng tuyến tính với liều ở mỗi nhóm tuổi. AUC giảm 30% ở trẻ em dưới 30 kg do độ thanh thải theo cân nặng cơ thể tăng 43% ở những bệnh nhi này so với bệnh nhi nặng ≥ 30 kg.

Thời gian bán thải cuối của pregabalin trung bình khoảng 3 – 4 giờ ở bệnh nhân nhi ≤ 6 tuổi và 4 – 6 giờ với bệnh nhân nhi từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích được động học quần thể cho thấy độ thanh thải creatinin là một hiệp phương sai đáng kể của độ thanh thải pregabalin đường uống, trọng lượng cơ thể là một hiệp phương sai đáng kể của thể tích phân bố biểu kiến quá đường uống của pregabalin, và các mối quan hệ này tương tự nhau ở bệnh nhân nhi và người lớn.

Dược động học của pregabalin ở bệnh nhân dưới 3 tháng tuổi chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi

Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi tăng. Mức giảm độ thanh thải pregabalin đường uống này tương đồng với mức giảm độ thanh thải creatinin khi tuổi tăng. Có thể cần giảm liều pregabalin ở các bệnh nhân có chức năng thận suy giảm do tuổi tác.

Phụ nữ cho con bú

Dược động học của 150 mg pregabalin được sử dụng mỗi 12 giờ (300 mg/ngày) đã được đánh giá ở 10 phụ nữ đang cho con bú ít nhất 12 tuần sau sinh. Cho con bú có ảnh hưởng rất ít hoặc không ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ ổn định trung bình khoảng 76% so với nồng độ trong huyết tương của mẹ. Liều pregabalin ước tính mà trẻ sơ sinh nhận được từ sữa mẹ (giả sử lượng sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) ở phụ nữ dùng 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày lần lượt là 0,31 hoặc

0,62 mg/kg/ngày. Những liều ước tính này khoảng 7% tổng liều hàng ngày của mẹ tính theo mg/kg.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên, hộp 6 vỉ x 10 viên, hộp 10 vỉ x 10 viên. Vỉ PVC/nhôm.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Nơi khô, tránh ánh sáng, nhiệt độ dưới 30°C.

16. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG: Tiêu chuẩn cơ sở

18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT

Nhà sản xuất: Công ty Cổ phần Dược Trung Ương Mediplantex

Địa chỉ: Nhà máy dược phẩm số 2: thôn Trung Hậu, xã Tiên Phong, huyện Mê Linh, thành phố Hà Nội

Hà Nội, ngày 24 tháng 11 năm 2023 *26*



PHÓ TỔNG GIÁM ĐỐC
Nguyễn Tiên Phong

