

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

Rx
GAPENAGI[®] 75

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Để xa tầm tay trẻ em

Thành phần công thức cho 1 viên:

Thành phần hoạt chất:

Mỗi viên GAPENAGI 75 chứa 75 mg Pregabalin.

Thành phần tá dược:

Lactose monohydrat, Tinh bột ngô, Povidon K30, Natri starch glycolat, Colloidal silicon dioxid, Magnesi stearat.

Dạng bào chế: Viên nang cứng số 1, nắp màu nâu đỏ thân màu trắng, bên trong chứa bột thuốc màu trắng.

Chỉ định:

Điều trị đau thần kinh ở người lớn.

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

Điều trị rối loạn lo âu lan tỏa (Generalized Anxiety Disorder - GAD) ở người lớn.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Pregabalin được dùng bằng đường uống, uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng:

Khoảng liều dùng từ 150 mg đến 600 mg mỗi ngày được chia thành hai hoặc ba lần.

Đau thần kinh:

Liều khởi đầu là 150 mg mỗi ngày, chia thành hai hoặc ba lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều 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 khởi đầu là 150 mg mỗi ngày, chia thành hai hoặc ba lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. 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 - 600 mg mỗi ngày được chia thành hai hoặc ba lần. Cần thường xuyên đánh giá lại nhu cầu điều trị.

Liều khởi đầu là 150 mg/ngày. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. Tiếp tục điều trị 1 tuần với liều dùng tăng lên 450 mg/ngày. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Ngưng sử dụng pregabalin:

Nếu phải ngưng sử dụng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong thời gian tối thiểu là 1 tuần tùy vào chỉ định.

Các đối tượng đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận:

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Vì độ thanh thải pregabalin tỉ lệ thuận với độ thanh thải creatinin (Xem phần Đặc tính dược động học), giảm liều trên các bệnh nhân tổn thương chức năng thận phải dựa vào độ thanh thải creatinin (CL_{cr}) của từng bệnh nhân, được trình bày trong bảng 1, sử dụng công thức dưới đây:

$$CL_{cr} \text{ (mL/phút)} = \frac{1,23 \times \{140 - \text{tuổi (năm)}\} \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{Creatinin huyết thanh } (\mu\text{mol/l)}} \quad (\times 0,85 \text{ với bệnh nhân nữ})$$

Pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu (50% trong 4 giờ). Với các bệnh nhân đang phải thẩm tách máu, liều hàng ngày của pregabalin cần được điều chỉnh tùy theo chức năng thận. Bên cạnh liều dùng hàng ngày, cần dùng một liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ thẩm tách 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	BID hoặc TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID hoặc TID
$\geq 15 - < 30$	25 - 50	150	QD hoặc BID
< 15	25	75	QD
Liều bổ sung ngay sau thẩm tách máu (mg)			
	25	100	QD**

TID = Chia thành 3 lần/ngày.

BID = Chia thành 2 lần/ngày.

QD = Liều đơn/ngày.

* Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) cần chia theo chế độ liều nói trên để cung cấp mg/liều.

** Liều bổ sung là liều đơn.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan (Xem phần Đặc tính dược động học).

Trẻ em:

Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên (12 - 17 tuổi) chưa được thiết lập.

Không khuyến cáo sử dụng thuốc cho trẻ em.

Người cao tuổi:

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

Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng thuốc:

Không có yêu cầu đặc biệt về xử lý thuốc sau khi sử dụng.

Chống chỉ định:

Mẫn cảm với thuốc và/hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc..

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Bệnh nhân đái tháo đường:

Một số bệnh nhân đái tháo đường có tăng cân khi điều trị bằng pregabalin cần điều chỉnh việc dùng các thuốc hạ đường huyết.

Phản ứng quá mẫn:

Đã có những báo cáo về phản ứng quá mẫn, bao gồm cả phù mạch, cần ngưng sử dụng pregabalin ngay nếu có triệu chứng phù mạch, như phù mắt, phù quanh miệng, hoặc phù đường hô hấp trên.

Chóng mặt, buồn ngủ, mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần:

Điều trị bằng pregabalin thường xảy ra chóng mặt và buồn ngủ, làm tăng nguy cơ xảy ra các tai nạn gây chấn thương (ngã) ở người cao tuổi. Đã có các báo cáo về mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần. Do vậy, bệnh nhân phải được chỉ dẫn thận trọng cho đến khi quen với các tác dụng có thể xảy ra của thuốc.

Ảnh hưởng đến thị giác:

Trong các nghiên cứu có kiểm soát, những bệnh nhân điều trị bằng pregabalin có tỷ lệ bị mờ mắt cao hơn trong nhóm dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng tại nơi thực hiện các thử nghiệm về nhãn khoa, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin bị giảm thị lực và thay đổi thị trường cao hơn so với nhóm dùng giả dược.

Đã có báo cáo về những tác dụng không mong muốn của thuốc trên thị giác bao gồm mất thị giác, mờ mắt hoặc những thay đổi khác về thị lực, đa số là thoáng qua. Ngưng sử dụng pregabalin có thể cải thiện và giải quyết các triệu chứng về thị giác.

Suy thận:

Đã có những báo cáo về các trường hợp suy thận và trong một số trường hợp đã hồi phục sau khi ngưng sử dụng pregabalin.

Ngưng sử dụng đồng thời với các thuốc chống động kinh:

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc ngưng kết hợp với các thuốc chống động kinh khác, do đó khi đã kiểm soát được cơn động kinh bằng pregabalin trong điều trị kết hợp, cần xem xét để tiến tới đơn trị liệu pregabalin.

Triệu chứng ngưng thuốc:

Trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, sau khi ngưng thuốc, đã quan sát thấy hội chứng cai thuốc trên một số bệnh nhân, bao gồm các triệu chứng: Mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, bệnh nhân cần được thông báo các tác dụng không mong muốn này trước khi bắt đầu điều trị.

Suy tim sung huyết:

Đã có một số báo cáo về suy tim sung huyết ở một vài bệnh nhân dùng pregabalin. Chủ yếu xảy ra ở những bệnh nhân cao tuổi có những tổn thương trên tim mạch trong quá trình điều trị bằng pregabalin cho những chỉ định về bệnh thần kinh. Nên thận trọng khi sử dụng pregabalin ở những bệnh nhân này. Ngừng điều trị bằng pregabalin có thể giảm tình trạng này.

Điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống:

Khi điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỉ lệ tác dụng không mong muốn chung và tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương đặc biệt là buồn ngủ gia tăng. Điều



này có thể do hiệu ứng cộng dồn khi sử dụng nhiều loại thuốc (như thuốc chống co cứng). Cần xem xét thận trọng khi chỉ định pregabalin trong trường hợp này.

Ý nghĩ và hành vi tự tử:

Ý nghĩ và hành vi tự tử đã ghi nhận một vài trường hợp khi bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Trong một phân tích tổng hợp kết quả các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược của các loại thuốc chống động kinh cho thấy có sự gia tăng không nhỏ nguy cơ của ý nghĩ và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ và theo các dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng gia tăng nguy cơ này do pregabalin. Vì vậy bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử và cân nhắc các biện pháp điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn khi gặp phải các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới:

Tắc ruột, liệt ruột, táo bón có thể xảy ra khi sử dụng pregabalin đồng thời với các thuốc có khả năng gây táo bón như thuốc giảm đau opioid. Khi sử dụng pregabalin đồng thời với opioid, cần xem xét đến các biện pháp ngăn ngừa táo bón (đặc biệt ở bệnh nhân nữ và người cao tuổi).

Sử dụng không đúng, tiềm năng lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc:

Cần thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc và bệnh nhân nên được theo dõi các triệu chứng của lạm dụng pregabalin (như nhờn thuốc, xu hướng tăng liều hay hành vi tìm kiếm thuốc).

Bệnh não:

Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo, chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh tiềm ẩn có thể gây ra bệnh não.

Cảnh báo tá dược:

Thành phần tá dược của thuốc này có lactose: Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu gluco-galctose không nên dùng thuốc này.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Thời kỳ 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.

Chưa có nghiên cứu đầy đủ và kiểm tra tốt ở phụ nữ mang thai. Chỉ dùng khi tiềm năng lợi ích cho mẹ lớn hơn tiềm năng nguy cơ cho thai.

Phụ nữ có khả năng mang thai hoặc đang sử dụng các biện pháp tránh thai nên tham khảo ý kiến bác sỹ cẩn thận trước khi điều trị với thuốc này.

Không có thông tin về độc tính trên thai nhi.

Thời kỳ cho con bú:

Chưa rõ thuốc có qua được sữa mẹ hay không. Nên thận trọng khi dùng cho phụ nữ cho con bú. Các nghiên cứu trên chuột cống cho thấy pregabalin qua được sữa.

Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc. Tuy nhiên thận trọng đối với người đang lái xe và vận hành máy móc do thuốc có thể gây buồn ngủ, chóng

mặt, có thể làm giảm cả thể chất và tinh thần.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc với các thuốc khác và các loại tương tác khác:

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 gây ức chế chuyển hóa thuốc *in vitro*, và không gắn với protein huyết tương nên pregabalin gây tương tác, hoặc chịu các tương tác dược động học.

Nghiên cứu in vivo và phân tích dược động học trên các nhóm đối tượng:

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 đái tháo 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.

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

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 hai thuốc.

Ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương:

Pregabalin có thể ảnh hưởng tới tác dụng của ethanol và lorazepam. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, 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. Đã có các báo cáo về suy hô hấp và hôn mê ở bệnh nhân dùng pregabalin và các sản phẩm thuốc điều trị suy nhược hệ thần kinh trung ương (CNS) khác. Pregabalin dường như làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động tổng thể gây ra bởi oxycodon.

Người cao tuổi:

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

Tương kỵ của thuốc:

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

Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn được phân nhóm theo hệ thống cơ quan và tần suất: Rất thường gặp (ADR \geq 1/10), thường gặp (1/100 \leq ADR < 1/10), ít gặp (1/1.000 \leq ADR < 1/100), hiếm gặp (1/10.000 \leq ADR < 1/1.000), rất hiếm gặp (ADR < 1/10.000); không thể ước lượng tần suất được liệt kê "Chưa rõ tần suất".

Các tác dụng không mong muốn của thuốc liệt kê dưới đây có thể liên quan đến các bệnh tiềm ẩn và/hoặc các thuốc phối hợp.

Tác dụng không mong muốn xảy ra trong thử nghiệm lâm sàng:

Phân loại tổ chức cơ thể bị ảnh hưởng	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Thường gặp	Viêm mũi họng.
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính.

Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Quá mẫn.
Hiếm gặp	Phù mạch, phản ứng dị ứng.
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	
Thường gặp	Tăng cảm giác thèm ăn.
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết.
Rối loạn về tâm thần	
Thường gặp	Hung cảm, lú lẫn, cấu kỉnh, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục.
Ít gặp	Ảo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, hung cảm, gây hấn, tính khí thất thường, rối loạn giải thể nhân cách, khó diễn đạt bằng lời nói, mộng mị, tăng ham muốn tình dục, vô cảm, thờ ơ.
Hiếm gặp	Mất phản xạ có điều kiện.
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu.
Thường gặp	Mất điều hòa, điều phối thất thường, run, loạn vận ngôn, mất trí nhớ và suy giảm trí nhớ, mất tập trung, dị cảm, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm.
Ít gặp	Ngất, sững sờ, chứng giật cơ, mất ý thức, tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run hữu ý, run giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, suy giảm tinh thần, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác nóng bỏng, mất vị giác, khó chịu.
Hiếm gặp	Cơ giật, rối loạn khứu giác, giảm vận động cơ, chứng khó viết.
Rối loạn về mắt	
Thường gặp	Mờ mắt, song thị
Ít gặp	Mất thị giác, rối loạn thị lực, sưng mắt, giảm thị trường, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt.
Hiếm gặp	Mất thị lực, viêm giác mạc, dao động về thị lực, thay đổi nhận thức về độ sâu thị giác, lác mắt, ảnh nhìn bị sáng.
Rối loạn về tai và mê đạo	
Thường gặp	Chóng mặt.
Ít gặp	Tăng thính lực.
Rối loạn về tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp chậm xoang, suy tim sung huyết.
Hiếm gặp	Kéo dài khoảng QT, nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang.

Rối loạn về mạch	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh chân tay.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi.
Hiếm gặp	Phù phổi, đau họng.
Rối loạn đường tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, trướng bụng, khô miệng.
Ít gặp	Bệnh thực quản hồi lưu, tăng tiết nước bọt, giảm xúc giác ở miệng.
Hiếm gặp	Cổ chướng, viêm tụy, sung lưỡi, khó nuốt.
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Tăng men gan*.
Hiếm gặp	Vàng da.
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan.
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Mọc nốt sần đỏ, nổi mề đay, tăng tuyến mồ hôi, ngứa.
Hiếm gặp	Hội chứng Stevens Johnson, toát mồ hôi lạnh.
Rối loạn về hệ cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt cổ tử cung.
Ít gặp	Sung các khớp, đau cơ, rung cơ, cứng cơ.
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân.
Rối loạn về thận và đường niệu	
Ít gặp	Tiểu không kiểm soát, bí tiểu.
Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, bí tiểu.
Rối loạn về tuyến vú và hệ sinh sản	
Thường gặp	Rối loạn cương dương.
Ít gặp	Rối loạn chức năng tinh dịch, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau vú.
Hiếm gặp	Vô kinh, vú tiết dịch, to vú, vú to ở nam giới.
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp	Phù ngoại vi, phù nề, 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, lạnh run, suy nhược.

992
TY
PH
PH
N

Thăm khám	
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 tế bào bạch cầu.

*** Tăng Alanin aminotransferase (ALT) và Aspartat aminotransferase (AST)**

Trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, sau khi ngưng thuốc, đã quan sát thấy hội chứng cai thuốc trên một số bệnh nhân. Các tác dụng được nhắc đến gồm có: Mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Do đó, bệnh nhân cần được thông báo các tác dụng không mong muốn này trước khi bắt đầu điều trị.

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

Trẻ em:

Tính an toàn của pregabalin được quan sát trong ba nghiên cứu nhi khoa ở bệnh nhân động kinh một phần có hoặc không có động kinh toàn thể thứ phát (nghiên cứu hiệu quả và an toàn trong 12 tuần ở bệnh nhân khởi phát co giật một phần, n = 295; nghiên cứu được động học và dung nạp, n = 65; và nghiên cứu mở trong 1 năm về tính an toàn, n = 54) cho thấy sự tương tự như quan sát trong các nghiên cứu ở người lớn bị bệnh động kinh. Các tác dụng phụ phổ biến nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu kéo dài 12 tuần với điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, nôn mửa, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng.

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 tụy 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 mãn 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.

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.

Xử trí:

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. Thẩm phân máu nếu có chỉ định (loại bỏ pregabalin khoảng 50% trong 4 giờ).

Tích cực theo dõi để có biện pháp xử trí kịp thời.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Các thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX16

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 GABAA, GABAB, hay thụ thể của benzodiazepin, không làm tăng đáp ứng của GABAA 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 $\alpha 2-\delta$ (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 $\alpha 2-\delta$ 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 glutamat, norepinephrin, peptid liên quan đến gen điều hòa calcitonin, và chất P, có thể thông qua điều hòa chức năng của kênh calci.

Đặc tính dược động học:

Trạng thái dược động học ổn định của pregabalin là tương tự nhau trên những người tình nguyện khỏe mạnh, các bệnh nhân động kinh đang dùng thuốc chống động kinh và các bệnh nhân đau mãn tính.

Hấp thu:

Pregabalin được hấp thu nhanh khi uống lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 giờ trong cả dùng liều đơn và liều đa.

Sinh khả dụng đường uống của pregabalin $\geq 90\%$ và phụ thuộc vào liều dùng. Khi dùng liều nhắc lại, trạng thái ổn định đạt được trong 24 - 48 giờ. Tốc độ hấp thu của pregabalin giảm khi dùng cùng thức ăn dẫn đến C_{max} giảm khoảng 25 - 30% và kéo dài t_{max} sau khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin cùng thức ăn không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến mức độ hấp thu pregabalin.

Phân phối:

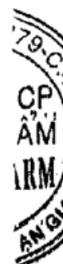
Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin dễ dàng qua hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và xuất hiện trong sữa chuột. Ở người, thể tích phân phối của pregabalin sau khi dùng đường uống khoảng 0,56 lít/kg. Pregabalin không gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Pregabalin được chuyển hóa không đáng kể trong cơ thể người. Sau khi dùng đồng vị phóng xạ có đánh dấu của pregabalin, khoảng 98% được tìm thấy trong nước tiểu là 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 đồng phân tả tuyến thành đồng phân hữu tuyến.

Thải trừ:

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do 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 ở thận tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin.

Điều chỉnh liều trên các bệnh nhân giảm chức năng thận hoặc thẩm tách máu là cần thiết.

Tuyến tính/không tuyến tính:

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều đơn hàng ngày. Khoảng biến thiên của dược động học của pregabalin là thấp (< 20%). Các đặc tính dược động học của liều đa có thể dự đoán từ các dữ liệu của liều đơn.

Giới tính:

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

Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt:

Suy thận:

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

Suy gan:

Không có các nghiên cứu đặc hiệu tiến hành trên các bệnh nhân suy gan. Vì pregabalin được chuyển hóa không đáng kể và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở nguyên dạng, bệnh nhân suy gan không có thay đổi đáng kể về nồng độ huyết tương.

Trẻ em:

Dược động học pregabalin được đánh giá ở bệnh nhân nhi bị động kinh (nhóm tuổi: Từ 1 đến 23 tháng, 2 đến 6 tuổi, 7 đến 11 tuổi và 12 đến 16 tuổi) ở mức liều 2,5 mg, 5 mg, 10 mg và 15 mg/kg/ngày trong một nghiên cứu dược động học và dung nạp.

Sau khi uống pregabalin ở bệnh nhân nhi ở trạng thái nhịn ăn, thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương là tương tự trên toàn bộ nhóm tuổi và xảy ra 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi uống.

Thông số C_{max} và AUC của pregabalin tăng tuyến tính với tăng liều trong mỗi nhóm tuổi. Ở bệnh nhân nhi dưới 30 kg, thông số AUC dưới 30% do tăng trọng lượng cơ thể đã điều chỉnh độ thanh thải 43% cho những bệnh nhân này so với bệnh nhân nặng ≥ 30 kg.

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

Phân tích dược động học cho thấy rằng độ thanh thải creatinin là một tham số quan trọng của độ thanh thải pregabalin dùng đường uống, trọng lượng cơ thể là tham số quan trọng của thể tích phân phối pregabalin dùng đường uống, và các mối quan hệ này tương tự ở bệnh nhân nhi và người lớn.

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

Người cao tuổi:

Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi độ tuổi tăng lên. Mức giảm của độ thanh thải pregabalin theo đường uống thống nhất với mức giảm của độ thanh thải creatinin khi độ tuổi tăng lên. 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. Lượng pregabalin nhận được ở trẻ sơ sinh ước tính từ sữa (giả sử lượng sữa tiêu thụ

trung bình là 150 ml/kg/ngày) ở phụ nữ dùng liều 300 mg/ngày và liều tối đa 600 mg/ngày tương ứng là 0,31 và 0,62 mg/kg/ngày, lượng này khoảng 7% so với liều của người mẹ tính theo mg/kg.

Qui cách đóng gói:

Hộp 2 vỉ x vỉ 14 viên nang cứng.

Hộp 4 vỉ x vỉ 14 viên nang cứng.

Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:

Điều kiện bảo quản: Để ở nhiệt độ dưới 30⁰C, tránh ẩm và ánh sáng.

Hạn dùng của thuốc: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn cơ sở.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:



Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm

27 Nguyễn Thái Học, P. Mỹ Bình, TP. Long Xuyên, An Giang

Sản xuất tại: Chi nhánh Công ty CP Dược phẩm Agimexpharm - Nhà máy sản xuất Dược phẩm Agimexpharm

Đường Vũ Trọng Phụng, Khóm Thạnh An, P. Mỹ Thới, TP. Long Xuyên, An Giang

Tel: 0296 3857300 Fax: 0296 3857301

An Giang, ngày 28 tháng 12 năm 2018

TL. Tổng giám đốc

PTGD. Quản lý Chất lượng



DS. Phạm Thị Bích Thủy



