

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC

R_x Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Trolyxole

Viên nén

ĐỀ XA TÂM TAY TRẺ EM.
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
CẦN THÊM THÔNG TIN, XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SỸ

1. Thành phần: Mỗi viên nén Trolyxole chứa:

Thành phần: cho 1 viên	Trolyxole
Hoạt chất: <i>Pramipexole</i> (Dưới dạng <i>Pramipexole dihydrochloride monohydrate</i>)	0,18 mg (0,25 mg)
Tá dược: Maize starch, Pregelatinized starch, Mannitol, Colloidal silicon dioxide, Magnesi stearate	

2. Dạng bào chế: Viên nén

Mô tả sản phẩm: Viên nén hình oval, màu trắng, một mặt trơn, một mặt có vạch chia viên thành hai phần bằng nhau, cạnh và thành viên lành lặn.

3. Chỉ định:

Trolyxole được chỉ định dùng trong các trường hợp sau:

- Điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson vô căn, thuốc có thể dùng đơn trị liệu (không cùng levodopa) hoặc kết hợp với levodopa, nghĩa là có thể dùng trong suốt đợt điều trị, cho đến cả giai đoạn muộn khi levodopa mất dần tác dụng (wear off) hay trở nên không ổn định và xuất hiện sự dao động trong hiệu quả điều trị (cuối liều hay dao động bật tắt (on off)).
- Điều trị triệu chứng cho hội chứng chân không yên vô căn vừa đến nặng.

4. Liều dùng – Cách dùng:

4.1. Liều dùng:

Bệnh Parkinson

Điều trị khởi đầu:

Liều dùng tăng dần, liều khởi đầu là 1,5 viên Trolyxole (0,375 mg dạng muối) mỗi ngày, rồi tăng liều dần sau mỗi 5 - 7 ngày. Nếu bệnh nhân không gặp các ADR quá khó chịu, nên chỉnh liều dần cho đến khi đạt được tác dụng điều trị tối đa.

Lịch trình tăng liều Trolyxole		
Tuần	Liều	Tổng liều hàng ngày (mg dạng muối)
1	½ viên/lần x 3 lần/ngày	1,5 viên (0,375 mg dạng muối)
2	1 viên/lần x 3 lần/ngày	3 viên (0,75 mg dạng muối)
3	2 viên/lần x 3 lần/ngày	6 viên (1,5 mg dạng muối)

Nếu cần tăng liều thêm nữa, mỗi tuần nên tăng liều hàng ngày thêm 3 viên/ngày (0,75 mg dạng muối) cho đến liều tối đa là 18 viên/ngày (4,5mg dạng muối).

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tỉ lệ buồn ngủ sẽ tăng lên khi liều cao hơn 1,5 mg/ngày (xem mục Tác dụng không mong muốn).

Điều trị duy trì:

Liều dùng cho từng bệnh nhân nên ở trong khoảng từ 1,5 viên/ngày đến tối đa là 18 viên/ngày. Các nghiên cứu trong quá trình tăng liều ghi nhận, hiệu quả đạt được bắt đầu từ liều 3 viên/ngày. Việc chỉnh liều thêm nữa cần dựa trên đáp ứng lâm sàng và sự xuất hiện ADR. Trong các nghiên cứu lâm sàng, khoảng 5% bệnh nhân được điều trị ở liều thấp hơn 3 viên/ngày. Trong điều trị bệnh Parkinson giai đoạn tiến triển, liều cao hơn 3 viên/ngày có thể hữu ích cho bệnh nhân khi có dự



định giảm liều pháp levodopa. Giảm liều levodopa được khuyến cáo trong cả hai trường hợp tăng liều hoặc điều trị duy trì với pramipexole, tùy thuộc vào phản ứng của từng bệnh nhân.

Ngừng điều trị:

Ngừng đột ngột liều pháp dopaminergic có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng ác tính do thuốc chống loạn thần. Vì vậy, cần giảm liều pramipexole với tốc độ 3 viên/ngày cho đến khi liều còn 3 viên/ngày. Sau đó, nên giảm liều xuống 1,5 viên/ngày. Hội chứng cai thuốc chủ vận dopamine vẫn có thể xuất hiện trong quá trình giảm liều và có thể cần phải tạm thời liều lượng trước khi tiếp tục giảm liều (xem mục Cảnh báo và thận trọng).

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận:

Sự thải trừ pramipexole phụ thuộc vào chức năng thận.

Dưới đây là liều lượng được gợi ý khi khởi đầu điều trị:

- Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine trên 50 mL/phút không cần phải giảm liều hoặc số lần dùng thuốc hàng ngày.
- Trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 20-50 mL/phút, bắt đầu với liều ½ viên/lần x 2 lần/ngày. Liều tối đa không nên vượt quá 9 viên/ngày.
- Trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 20 mL/phút, bắt đầu với liều ½ viên/lần, ngày 1 lần. Liều tối đa không nên vượt quá 6 viên/ngày.
- Nếu chức năng thận suy giảm trong thời gian điều trị duy trì, cần giảm liều pramipexole hàng ngày theo cùng một tỉ lệ với sự suy giảm của độ thanh thải creatinine, tức là nếu độ thanh thải creatinine giảm 30% thì cũng giảm 30% liều pramipexole hàng ngày. Liều hàng ngày có thể chia ra uống hai lần nếu độ thanh thải creatinine 20-50 mL/phút và nên uống một lần duy nhất trong ngày nếu độ thanh thải creatinine dưới 20 mL/phút.

Liều dùng trên bệnh nhân suy gan:

Không cần thiết phải chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan vì khoảng 90% hoạt chất được hấp thu sẽ được bài tiết qua thận. Tuy nhiên, ảnh hưởng của suy gan đối với dược động học của pramipexole vẫn chưa được nghiên cứu.

Trẻ em

An toàn và hiệu quả của pramipexole ở trẻ em < 18 tuổi chưa được xác định. Không sử dụng pramipexole cho chỉ định điều trị bệnh Parkinson ở trẻ em.

Hội chứng chân không yên

Viên thuốc được uống với nước và có thể uống cùng hay không cùng thức ăn.

Liều khởi đầu khuyến cáo là ½ viên/ lần, ngày 1 lần, dùng 2-3 giờ trước khi đi ngủ. Có thể tăng liều mỗi 4-7 ngày đến tối đa là 3 viên/ngày (như bảng dưới đây).

Lịch trình tăng liều Trolyxole	
Bước chuẩn liều	Liều duy nhất uống vào buổi tối
1	½ viên
2*	1 viên
3*	2 viên
4*	3 viên
* nếu cần thiết.	

Do hiệu quả lâu dài của pramipexole trong điều trị "hội chứng chân không yên" chưa được thử nghiệm đầy đủ, cần đánh giá đáp ứng của bệnh nhân sau ba tháng điều trị và cân nhắc liệu có cần thiết tiếp tục dùng thuốc hay không. Nếu điều trị bị gián đoạn hơn vài ngày, cần bắt đầu chỉnh liều lại theo như bảng trên.

Ngừng điều trị:

Không cần giảm liều từ từ trước khi ngưng pramipexole do liều điều trị hàng ngày hội chứng chân không yên không quá 3 viên/ngày. Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược kéo dài 26 tuần, hiện tượng đối ngược của hội chứng chân không yên (triệu chứng nặng lên so với ban đầu) được quan sát thấy ở 10% bệnh nhân (14 trong số 135) sau khi đột ngột ngừng sử dụng pramipexole. Tác dụng này được ghi nhận là tương tự nhau ở tất cả các liều dùng.

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận:

Sự thải trừ pramipexole phụ thuộc vào chức năng thận. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinine > 20 mL/phút không cần phải giảm liều hàng ngày. Chưa nghiên cứu việc sử dụng pramipexole trên bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo hoặc suy thận nặng.

Liều dùng trên bệnh nhân suy gan:

Không cần thiết phải giảm liều trên bệnh nhân suy gan, vì khoảng 90% hoạt chất đã hấp thu được bài tiết qua thận.

Liều dùng ở trẻ em và thiếu niên:

Khuyến cáo không dùng pramipexole cho trẻ em và thiếu niên dưới 18 tuổi do chưa có đủ dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của thuốc đối với nhóm đối tượng này.

4.2. Cách dùng:

Nên uống thuốc với nước, có thể dùng cùng thức ăn hoặc không.

5. Chống chỉ định:

Quá mẫn cảm với pramipexole hay bất cứ thành phần nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Khi kê toa pramipexole cho bệnh nhân Parkinson suy thận, nên giảm liều như hướng dẫn (xem mục *Liều dùng - Cách dùng*).

Ảo giác:

Ảo giác là ADR đã biết của thuốc đồng vận dopamine và levodopa. Bệnh nhân cần được thông báo rằng có thể xảy ra ảo giác (phần lớn là ảo thị).

Rối loạn vận động:

Ở bệnh nhân Parkinson giai đoạn bệnh tiến triển, khi điều trị phối hợp với levodopa, loạn vận động có thể gặp khi bắt đầu chuẩn liều pramipexole. Nếu điều này xảy ra, cần giảm liều levodopa.

Loạn trương lực cơ:

Loạn trương lực cơ quanh trục bao gồm chứng uốn cong đầu và cổ (antecollis), chứng uốn cong cột sống bất thường khi đứng và đi lại (camptocormia) hoặc rối loạn thần kinh hiếm khi xảy ra do tiếp xúc kéo dài với thuốc chống loạn thần (pleurothotonus) (Hội chứng Pisa). Đôi khi, loạn trương lực cơ được báo cáo ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson sau khi bắt đầu sử dụng hoặc tăng liều pramipexole. Mặc dù loạn trương lực cơ có thể là triệu chứng của bệnh Parkinson nhưng các triệu chứng ở những bệnh nhân này đã được cải thiện sau khi giảm hoặc ngừng sử dụng pramipexole. Nếu loạn trương lực cơ xảy ra, nên xem lại chế độ dùng thuốc tác động lên hệ dopaminergic và xem xét điều chỉnh liều pramipexole.

Bất đầu buồn ngủ và buồn ngủ đột ngột:

Pramipexole có liên quan đến buồn ngủ và cơn ngủ gật bất thành hình, đặc biệt ở bệnh nhân Parkinson. Ít gặp tình trạng ngủ gật trong các hoạt động hàng ngày mà trong một vài trường hợp không biết hoặc không có dấu hiệu báo trước. Bệnh nhân cần được thông báo và khuyến cáo thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc khi điều trị bằng pramipexole. Bệnh nhân đã từng biểu hiện buồn ngủ và/hoặc ngủ gật cần hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc. Hơn nữa, cần cân nhắc giảm liều hoặc có thể ngừng điều trị. Do có thể có tác dụng cộng hợp, cần khuyến cáo nếu bệnh nhân sử dụng các thuốc an thần hoặc rượu cùng pramipexole (xem mục *Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc* và mục *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

Hành vi bất thường:

Bệnh nhân và người chăm sóc nên nhận biết về các hành vi bất thường (phản ánh các triệu chứng của rối loạn kiểm soát xung lực và các hành vi mang tính cưỡng chế) như ăn uống vô độ (binge eating), mua sắm quá độ (compulsive shopping), tăng hoạt động tình dục và cờ bạc bệnh lý đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị với thuốc dopaminergic bao gồm pramipexole. Nên xem xét giảm liều/ngưng thuốc từ từ.

Hưng cảm và mê sảng:

Nên kiểm tra định kỳ để phát hiện khởi phát cơn hưng cảm và mê sảng ở bệnh nhân. Bệnh nhân và người chăm sóc nên được lưu ý rằng cơn hưng cảm và mê sảng có thể xảy ra ở bệnh nhân điều trị với pramipexole. Có thể cân nhắc giảm liều/ngưng từ từ nếu khởi phát các triệu chứng này.

Bệnh nhân bị rối loạn tâm thần:

Chỉ nên điều trị thuốc đồng vận dopamine cho bệnh nhân có rối loạn tâm thần nếu như lợi ích thu được cao hơn nguy cơ. Cần tránh việc sử dụng đồng thời các thuốc loạn thần với pramipexole (xem mục *Tương tác và tương kỵ thuốc*).

Theo dõi thị lực:

Cần kiểm tra mắt định kỳ hoặc khi có bất thường thị lực.

Bệnh tim mạch:

Cần thận trọng trong trường hợp có bệnh tim mạch nặng. Nên theo dõi huyết áp, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị, vì nguy cơ chung là hạ huyết áp tư thế liên quan đến liệu pháp dopaminergic.

Hội chứng ác tính thần kinh:

Các triệu chứng gợi ý hội chứng ác tính do thuốc loạn thần cũng được ghi nhận khi ngừng đột ngột liệu pháp dopaminergic (xem mục *Liều dùng - Cách dùng*).

Hội chứng ngưng đột ngột chất chủ vận Dopamine (DAWS):

DAWS đã được báo cáo với chất chủ vận dopamine, bao gồm pramipexole. Để ngừng điều trị ở bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, nên giảm liều pramipexole (xem mục *Liều dùng - Cách dùng*). Dữ liệu hạn chế cho thấy rằng những bệnh nhân bị rối loạn kiểm soát xung lực và những người dùng thuốc chủ vận dopamine liều cao hàng ngày và/hoặc liều tích lũy cao có thể có nguy cơ phát triển DAWS cao hơn. Các triệu chứng ngưng thuốc không đáp ứng với levodopa, và có thể bao gồm thờ ơ, lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi, đổ mồ hôi, đau đớn. Trước khi ngừng sử dụng pramipexole, bệnh nhân cần được thông báo về các triệu chứng ngưng thuốc đột ngột có thể xảy ra và cần được theo dõi chặt chẽ trong và sau khi ngừng thuốc. Trong trường hợp có các triệu chứng ngưng thuốc đột ngột trầm trọng, có thể cân nhắc tái sử dụng pramipexole tạm thời ở liều thấp nhất có hiệu quả.

Tăng biểu hiện hội chứng chân không yên:

Điều trị hội chứng chân không yên bằng pramipexole có thể dẫn đến tăng biểu hiện hội chứng này. Các triệu chứng xuất hiện sớm hơn vào buổi tối (hoặc thậm chí buổi chiều), các triệu chứng gia tăng và có sự lan rộng đến các chi khác. Nguy cơ tăng cường có thể tăng lên khi dùng liều cao hơn. Trước khi điều trị, bệnh nhân phải được thông báo việc tăng biểu hiện này có thể xảy ra và nên liên hệ với bác sĩ nếu họ gặp các triệu chứng trên. Nên xem xét điều chỉnh liều đến liều thấp nhất có hiệu quả hoặc ngừng pramipexole khi nghi ngờ tăng nhanh các biểu hiện của hội chứng chân không yên (xem mục *Liều dùng - Cách dùng*).

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai, cho con bú và khả năng sinh sản:

Phụ nữ có thai:

- Tác dụng trên phụ nữ có thai và cho con bú chưa được nghiên cứu ở người. Pramipexole không có tính sinh quái thai trên chuột và thỏ nhưng có độc tính trên phôi chuột khi dùng liều độc cho chuột mẹ.
- Không nên dùng pramipexole trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết, nghĩa là chỉ điều trị nếu lợi ích cao hơn nguy cơ đối với bào thai.

Phụ nữ cho con bú:

- Vì việc điều trị bằng pramipexole gây ức chế sự tiết prolactin ở người nên có thể sẽ có sự ức chế tiết sữa. Sự bài tiết pramipexole vào sữa mẹ chưa được nghiên cứu ở phụ nữ. Ở chuột, nồng độ chất phóng xạ liên quan đến hoạt chất trong sữa mẹ cao hơn trong huyết tương.
- Do thiếu dữ liệu trên người, không nên sử dụng pramipexole trong thời kỳ cho con bú. Tuy nhiên, nếu việc sử dụng là không thể tránh khỏi thì nên ngừng cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Chưa có nghiên cứu nào về ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của con người được tiến hành. Trong các nghiên cứu trên động vật, pramipexole ảnh hưởng đến chu kỳ động dục và làm giảm khả năng sinh sản ở con cái như mong đợi đối với chất chủ vận dopamine. Tuy nhiên, những nghiên cứu này không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với khả năng sinh sản của giống dục.

8. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Pramipexole có tác động lớn đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Ảo giác hoặc buồn ngủ có thể xảy ra. Bệnh nhân sử dụng pramipexole có xuất hiện buồn ngủ và/hoặc ngủ gật cần được thông báo để ngừng lái xe hoặc tham gia vào các hoạt động mà nếu thiếu tỉnh táo có thể gây thương tích nghiêm trọng hoặc tử vong cho bản thân họ hoặc người khác (ví dụ khi vận hành máy móc) cho đến

khi giải quyết được cơn buồn ngủ và ngủ gật (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc, Tương tác và tương kỵ thuốc và Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

9. Tương tác và tương kỵ của thuốc:

9.1. Tương tác thuốc:

Gắn với protein huyết tương:

Pramipexole gắn với protein huyết tương với tỉ lệ rất thấp (< 20%) và ít bị biến đổi sinh học ở người. Do đó, ít có khả năng xảy ra tương tác với những thuốc khác mà có ảnh hưởng đến sự gắn kết protein huyết tương hoặc sự thải trừ do biến đổi sinh học. Mặc dù tương tác với thuốc kháng cholinergic chưa được nghiên cứu, nhưng vì các thuốc kháng cholinergic bị thải trừ do biến đổi sinh học nên khả năng tương tác là rất thấp. Không có tương tác dược động học với selegiline và levodopa.

Cạnh tranh với các chất bài tiết chủ động qua thận:

Cimetidine làm giảm độ thanh thải qua thận của pramipexole vào khoảng 34%, có lẽ do ức chế hệ thống vận chuyển bài tiết các ion dương ở ống thận. Vì vậy, các thuốc ức chế sự bài tiết chủ động qua thận hoặc được thải trừ qua con đường này, như cimetidine và amantadine, mexiletine, zidovudine, cisplatin, quinine và procainamide có thể tương tác với pramipexole kết quả là làm giảm độ thanh thải một hoặc của cả hai thuốc. Cần cân nhắc giảm liều pramipexole khi dùng cùng các thuốc này.

Phối hợp với levodopa:

Khi dùng pramipexole cùng với levodopa, cần giảm liều levodopa và giữ nguyên liều các thuốc trị bệnh Parkinson khác trong khi tăng liều pramipexole.

Do khả năng xảy ra tác dụng cộng hợp, cần khuyến cáo cẩn trọng cho bệnh nhân khi dùng đồng thời pramipexole với các thuốc an thần khác hoặc rượu.

Thuốc chống loạn thần:

Nên tránh việc sử dụng đồng thời thuốc chống loạn thần với pramipexole (xem mục *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*), ví dụ các ảnh hưởng tác động đối kháng có thể xảy ra.

9.2. Tương kỵ của thuốc:

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc (ADR):

Dựa trên phân tích gộp từ các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược, bao gồm 1923 bệnh nhân dùng pramipexole và 1354 bệnh nhân dùng giả dược, ADR của thuốc được ghi nhận ở cả hai nhóm. Có 63% bệnh nhân dùng pramipexole và 52% bệnh nhân dùng giả dược cho biết gặp ít nhất một ADR.

Phần lớn các phản ứng có hại của thuốc thường bắt đầu sớm trong quá trình điều trị và có xu hướng biến mất ngay cả khi tiếp tục điều trị.

Trong các phân loại hệ thống cơ quan, các phản ứng bất lợi được liệt kê dưới tiêu đề tần suất (số lượng bệnh nhân dự kiến gặp phải phản ứng), sử dụng các loại sau: rất thường gặp (> 1/10); thường gặp ($\geq 1/100$ đến < 1/10); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến < 1/100); hiếm ($\geq 1/10000$ đến < 1/1000); rất hiếm (< 1/10000); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn).

Bệnh Parkinson các phản ứng ADR thường gặp nhất:

Các ADR thường gặp ($\geq 5\%$) được báo cáo trên các bệnh nhân Parkinson dùng pramipexole nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược là nôn, loạn động, hạ huyết áp, chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ, táo bón, ảo giác, đau đầu và mệt mỏi. Tỷ lệ mới xuất hiện buồn ngủ tăng lên khi liều cao hơn 1,5 mg/ngày (xem mục *Liều dùng - Cách dùng*). ADR thường gặp khi dùng kết hợp với levodopa là loạn động. Hạ huyết áp có thể xảy ra khi bắt đầu điều trị, đặc biệt khi tăng liều pramipexole quá nhanh.

Bảng 1. Bệnh Parkinson

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm	Không biết
Nhiễm			Viêm phổi		

khuẩn và loạn khuẩn					
Các rối loạn nội tiết			Tiết hormon kháng bài niệu không tương xứng ¹		
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ Ảo giác Mơ bất thường Lú lẫn Biểu hiện hành vi của rối loạn kiểm soát và xung lực cưỡng bức	Mua sắm quá độ Cờ bạc bệnh lý Bồn chồn không yên Tăng ham muốn tình dục Ảo tưởng Rối loạn ham muốn tình dục Hoang tưởng Cơn mê sảng Ăn uống vô độ ¹ Ăn nhiều ¹	Cơn hưng cảm	
Rối loạn hệ thần kinh	Buồn ngủ Chóng mặt Rối loạn vận động	Nhức đầu	Ngủ gật bất thành linh Hay quên Tăng động Ngất		Chứng uốn cong đầu và cổ (Antecollis)
Rối loạn mắt		Suy giảm thị lực bao gồm nhìn đôi, nhìn mờ và giảm thị lực			
Rối loạn tim			Suy tim ¹		
Rối loạn mạch		Hạ huyết áp			
Rối loạn ngực, hô hấp, và trung thất			Khó thở Nấc		
Rối loạn hệ thống tiêu hóa	Buồn nôn	Táo bón Nôn			
Rối loạn da và mô dưới da			Phản ứng quá mẫn Ngứa Phát ban		
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng		Mệt mỏi Phù ngoại biên			Hội chứng cai thuốc (hội chứng cai chất đồng vận dopamine) (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
Rối loạn khi khám		Giảm cân kể cả giảm cảm giác ngon miệng	Tăng cân		

¹ADR này được quan sát bằng kinh nghiệm sau lưu hành. Với độ tin cậy 95%, tần suất của những ADR này là không lớn hơn nhóm ít gặp, nhưng có thể thấp hơn. Không thể ước lượng tần suất

chính xác vì ADR không xảy ra trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của 2762 bệnh nhân Parkinson được điều trị bằng pramipexole.

Hội chứng chân không yên các phản ứng ADR thường gặp nhất:

ADR thường gặp nhất ($\geq 5\%$) được báo cáo trên các bệnh nhân hội chứng chân không yên sử dụng pramipexole. bao gồm nôn, đau đầu, chóng mặt và mệt mỏi. Nôn và mệt mỏi thường được báo cáo ở những bệnh nhân nữ điều trị pramipexole (tương ứng là 20,8% và 10,5%) so với nam giới (tương ứng là 6,7% và 7,3%).

Bảng 2. Hội chứng chân không yên

Hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Không biết
Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn			Viêm phổi	
Các rối loạn nội tiết			Tiết hormon kháng bài niệu không tương xứng ¹	
Rối loạn tâm thần		Mất ngủ Mơ bất thường	Bồn chồn không yên Lú lẫn Ảo giác Rối loạn ham muốn tình dục Ảo tưởng ¹ Ăn nhiều ¹ Hoang tưởng ¹ Cơn hưng cảm ¹ Cơn mê sảng ¹ Biểu hiện hành vi của rối loạn kiểm soát xung lực và xung lực cưỡng bức ¹ (như mua sắm quá độ, cờ bạc bệnh lý, tăng hoạt động tình dục, ăn uống vô độ)	
Rối loạn hệ thần kinh	Hội chứng chân không yên.	Nhức đầu Chóng mặt Buồn ngủ	Ngủ gật bất thành hình Ngất Rối loạn vận động Hay quên Tăng động	
Rối loạn mắt			Suy giảm thị lực bao gồm nhìn đôi, nhìn mờ	
Rối loạn tim			Suy tim	
Rối loạn mạch			Hạ huyết áp	
Rối loạn ngực, hô hấp, và trung thất			Khó thở Nấc	
Rối loạn hệ thống tiêu hóa	Buồn nôn	Táo bón Nôn		
Rối loạn da và mô dưới da			Phản ứng quá mẫn Ngứa Phát ban	
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng		Mệt mỏi	Phù ngoại biên	Hội chứng cai thuốc (hội chứng cai chất)

			đồng vận dopamine) (Xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc)
Rối loạn khi khám		Giảm cân kể cả giảm cảm giác ngon miệng Tăng cân	

¹ADR này được quan sát bằng kinh nghiệm sau lưu hành. Với độ tin cậy 95%, tần suất của những ADR này là không lớn hơn nhóm ít gặp, nhưng có thể thấp hơn. Không thể ước lượng tần suất chính xác vì ADR không xảy ra trong cơ sở dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của 1395 bệnh nhân Parkinson được điều trị bằng pramipexole.

Mô tả các tác dụng không mong muốn

Buồn ngủ:

Pramipexole thường liên quan đến tình trạng buồn ngủ và hiếm khi liên quan đến tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày và các cơn khởi phát giấc ngủ đột ngột (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Rối loạn ham muốn tình dục:

Pramipexole hiếm khi liên quan đến rối loạn ham muốn tình dục (có thể tăng hoặc giảm ham muốn).

Rối loạn kiểm soát xung động:

Cờ bạc bệnh lý, tăng ham muốn tình dục, cuồng dâm, chi tiêu hoặc mua sắm quá độ, ăn uống vô độ có thể xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất chủ vận dopamine bao gồm pramipexole.

Hội chứng cai chất đồng vận dopamine:

Các ADR không liên quan đến vận động có thể xảy ra khi giảm dần hoặc ngừng sử dụng chất chủ vận dopamine bao gồm pramipexole. Các triệu chứng như thờ ơ, lo lắng, trầm cảm, mệt mỏi, đổ mồ hôi và đau đớn (xem mục Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc).

Suy tim:

Trong các nghiên cứu lâm sàng và kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, suy tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng pramipexole. Trong một nghiên cứu dịch tễ học, việc sử dụng pramipexole có liên quan đến việc tăng nguy cơ suy tim so với việc không sử dụng pramipexole (tỷ lệ rủi ro quan sát được là 1,86; độ tin cậy 95%, 1,21-2,85).

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pycenter@gmail.com

11. Quá liều và xử trí:

Không có thông tin lâm sàng về quá liều lượng lớn thuốc. Các biến cố bất lợi có thể gặp là những biểu hiện liên quan đến đặc tính dược lực học của thuốc đồng vận dopamine, bao gồm buồn nôn, nôn, tăng động, ảo giác, kích động và hạ huyết áp. Chưa có thuốc giải độc cho việc quá liều thuốc đồng vận dopamine. Nếu có các dấu hiệu kích thích thần kinh trung ương, có thể dùng thuốc an thần. Xử trí quá liều thường bằng các biện pháp hỗ trợ chung như rửa dạ dày, truyền dịch, dùng than hoạt và theo dõi điện tim.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Chất đồng vận dopamine, thuốc chống Parkinson.

Mã ATC: N04BC05

Cơ chế hoạt động:

- Pramipexole là chất đồng vận dopamine kết gắn chọn lọc và đặc hiệu cao với phân nhóm thụ thể dopamine D₂, trong đó có ái lực ưu tiên với thụ thể D₃ và có hoạt tính nội tại hoàn toàn.
- Pramipexole làm giảm bớt các khiếm khuyết vận động của bệnh nhân Parkinson bằng cách kích thích các thụ thể dopamine trong thể vân. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy pramipexole ức chế sự tổng hợp, phóng thích và chuyển hóa dopamine.

- Cơ chế tác động của pramipexole trong điều trị hội chứng chân không yên chưa được biết rõ. Bằng chứng dược lý học thần kinh gợi ý rằng có sự can dự chủ yếu của hệ thống dopaminergic.

Tác dụng dược lực học:

Trên người tình nguyện, giảm prolactin phụ thuộc liều dùng đã được ghi nhận. Người ta quan sát thấy có tình trạng tăng huyết áp và nhịp tim trong một nghiên cứu lâm sàng trên những người tình nguyện khỏe mạnh, khi liều dùng của pramipexole viên nén phóng thích chậm được điều chỉnh nhanh hơn khuyến cáo (mỗi 3 ngày) tới liều 4,5mg dạng muối/ngày. Những tác dụng như vậy không quan sát thấy ở những nghiên cứu.

Thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh Parkinson:

- Pramipexole giảm bớt các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nhân Parkinson vô căn.
- Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bao gồm khoảng 1800 bệnh nhân với thang điểm Hoehn và Yahr giai đoạn I - IV. Ngoài ra, có khoảng 1000 bệnh nhân trong giai đoạn bệnh tiến triển đã được điều trị kèm liệu pháp levodopa và có các biến chứng vận động.
- Trong giai đoạn sớm và tiến triển của bệnh Parkinson, hiệu quả của pramipexole trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được duy trì khoảng 6 tháng. Trong các thử nghiệm mở tiếp theo kéo dài hơn 3 năm, không thấy dấu hiệu suy giảm hiệu quả điều trị. Trong một thử nghiệm lâm sàng mù đôi có đối chứng kéo dài 2 năm, điều trị khởi đầu với pramipexole làm trì hoãn đáng kể sự xuất hiện các biến chứng và giảm thiểu tái phát so với khởi đầu bằng levodopa. Việc chậm xuất hiện các biến chứng vận động khi điều trị bằng pramipexole cần được cân nhắc với sự cải thiện đáng kể các chức năng vận động khi điều trị bằng levodopa (đo bằng sự thay đổi trung bình điểm UPDRS). Tỷ lệ mới xuất hiện ảo giác và buồn ngủ cao hơn trong giai đoạn tăng liều trong nhóm dùng pramipexole. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa trong giai đoạn duy trì liều. Đây là điểm cần xem xét khi điều trị khởi đầu bằng pramipexole cho bệnh nhân Parkinson.

Thử nghiệm lâm sàng đối với hội chứng chân không yên:

Hiệu quả của pramipexole đã được đánh giá trong bốn thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược trên khoảng 1000 bệnh nhân có hội chứng chân không yên vô căn từ mức trung bình đến rất nặng.

Thay đổi trung bình so với ban đầu của thang điểm IRLS (Restless Legs Syndrome Rating Scale) và thang điểm CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) là tiêu chí chính đánh giá hiệu quả. Ở cả hai tiêu chí đánh giá chính, có sự khác biệt rõ có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm dùng pramipexole liều 0,25mg, 0,5mg và 0,75mg so với các nhóm dùng giả dược. Sau 12 tuần điều trị, điểm cơ bản IRLS cải thiện từ 23,5 còn 14,1 điểm ở nhóm giả dược và từ 23,4 còn 9,4 điểm ở nhóm dùng pramipexole (liều phối hợp). Sự khác biệt của giá trị trung bình được điều chỉnh là -4,3 điểm (CI 95%: -6,4; -2,1 điểm, $p < 0,0001$). Tỷ lệ người có đáp ứng với CGI-I (cải thiện, rất cải thiện) tương ứng là 51,2% và 72,0% cho nhóm giả dược và nhóm dùng pramipexole (sự khác biệt là 20%, CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$).

Hiệu quả điều trị với liều 0,088 mg dạng bazơ/ngày (0,125 mg dạng muối/ngày) được ghi nhận ngay sau tuần đầu tiên.

Trong nghiên cứu có đối chứng giả dược sử dụng đa ký giấc ngủ trong hơn 3 tuần điều trị pramipexole, có sự giảm đáng kể hiện tượng vận động chi theo chu kỳ khi ngủ (Periodic Limb Movements).

Trong một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược kéo dài trên 26 tuần, hiệu quả của pramipexole được xác nhận ở những bệnh nhân có hội chứng chân không yên mức độ vừa đến nặng. Sau 26 tuần điều trị, đã có sự điều chỉnh mức giảm trung bình tổng điểm IRLS lần lượt là 13,7 và 11,1 điểm ở nhóm dùng pramipexole và giả dược, với sự khác biệt điều trị trung bình có ý nghĩa thống kê ($p = 0,008$) là -2,6. Tỷ lệ đáp ứng CGI-I (cải thiện nhiều, cải thiện rất nhiều) lần lượt là 50,3 % (80/159) và 68,5 % (111/162) đối với giả dược và pramipexole ($p = 0,001$), tương ứng với con số cần điều trị (NNT).) của 6 bệnh nhân (95% CI: 3,5, 13,4).

13. Đặc tính dược động học:

Hấp thu

Pramipexole được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối lớn hơn 90% và nồng độ cực đại trong huyết tương đạt được sau 1 đến 3 giờ. Thức ăn không ảnh hưởng mức độ

hấp thu nhưng làm giảm tốc độ hấp thu. Pramipexole có động học tuyến tính và ít thay đổi về nồng độ trong huyết tương trên bệnh nhân.

Phân bố

Ở người, pramipexole kết gắn với protein với tỉ lệ rất thấp (< 20%) và có thể tích phân bố lớn (400 lít). Nồng độ cao trong mô não được nhận thấy ở chuột (gấp khoảng 8 lần so với nồng độ trong huyết tương).

Chuyển hóa

Pramipexole chỉ được chuyển hoá lượng ít ở người.

Thải trừ

Pramipexole được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không chuyển hoá. Khoảng 90% lượng thuốc được đánh dấu với ^{14}C bài tiết qua thận, trong khi ít hơn 2% được tìm thấy trong phân. Độ thanh thải toàn phần của pramipexole vào khoảng 500 ml/phút và độ thanh thải qua thận vào khoảng 400 ml/phút. Thời gian bán thải thay đổi từ 8 giờ ở người trẻ đến 12 giờ ở người cao tuổi.

14. Quy cách đóng gói: Hộp 3 vỉ x 10 viên, vỉ Alu – Alu.

15. Điều kiện bảo quản, Hạn dùng, Tiêu chuẩn chất lượng:

Điều kiện bảo quản: Nhiệt độ không quá 30°C .

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

16. Tên – Địa chỉ cơ sở sản xuất :

Công ty TNHH DRP Inter

Lô EB8, Đường số 19A, Khu công nghiệp Hiệp Phước - Xã Hiệp Phước, Huyện Nhà Bè, Tp. HCM.