

HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG

Thuốc này chỉ bán theo đơn của bác sỹ.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.
Muốn biết thêm thông tin chi tiết xin hỏi bác sỹ hoặc dược sỹ

INTALIN-P 75

(viên nang Pregabalin 75 mg)

MÔ TẢ

Pregabalin là đồng phân dạng S của acid 3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic, là một đồng vận của gamma-aminobutyric acid (GABA), chất ức chế dẫn truyền thần kinh chủ yếu tại hệ thần kinh trung ương. Công thức phân tử là $C_8H_{17}NO_2$ và trọng lượng phân tử là 159.23. Cấu trúc hóa học của pregabalin là:
Pregabalin đã được phát triển để điều trị đau do thần kinh, giảm đau dây thần kinh sau mổ, và là liệu pháp điều trị hỗ trợ trong điều trị cơn động kinh cục bộ.

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nang gelatin cứng có chứa:

Pregabalin.....75 mg

Tà được: Lactose, Tinh bột, bột tan, viên nang EHG cỡ 4 màu đỏ/trắng.

Dược lực học

Pregabalin có đặc tính dược lý tương tự với gabapentin. Nó chứng minh có tác dụng chống đau trên nhiều kiểu đau do thần kinh ở động vật gây nhảm, bao gồm đau gây ra do vincristine, streptozocin-, và đau do tổn thương dây thần kinh; tăng đau do formalin-, carrageenan-, substance P-, NMDA và tổn thương do nhiệt; đau do phẫu thuật. Cơ chế tác động chính xác của pregabalin là không rõ ràng. Thuốc này đồng vận cấu trúc với GABA, giống như gabapentin, mặc dù nó không tương tác với thụ thể GABA-A hay -B, hay ảnh hưởng lên hấp thu GABA.

Tuy nhiên, Pregabalin (và gabapentin) có thể điều hòa giải phóng tiền synap của các chất dẫn truyền thần kinh kích thích như glutamate và noradrenaline (norepinephrine), bằng cách gắn kết chọn lọc ái tính cao với α_2 -protein, một đơn vị phụ của kênh canxi.

Cả pregabalin và gabapentin điều hòa giải phóng chất cảm giác P neuropeptides và calcitonin peptide liên quan gen từ mô tủy sống chuột, nhưng chỉ trong điều kiện đáp ứng với sự nhạy cảm gây ra do viêm có ý nghĩa của tủy sống.

Dược động học

Dược động học của Pregabalin ở trạng thái ổn định là tương tự ở người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân bị động kinh dùng thuốc chống động kinh và bệnh nhân bị đau mãn tính.

Hấp thu: Pregabalin được hấp thu nhanh khi dùng ở trạng thái đói, với nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi dùng đơn liều hay đa liều. Khả dụng sinh học đường uống của Pregabalin dự kiến khoảng $\geq 90\%$ và độc lập với liều. Sau khi dùng nhiều liều lặp lại, nồng độ ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ.

Tốc độ hấp thu của pregabalin giảm khi dùng với thức ăn, làm giảm C_{max} khoảng 25-30% và làm chậm thời gian t_{max} khoảng 2.5 giờ. Tuy nhiên, việc sử dụng pregabalin với thức ăn không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên mức độ hấp thu pregabalin.

Phân phối: Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin đã cho thấy đi qua hàng rào máu não ở chuột và khỉ. Pregabalin đã cho thấy đi qua nhau thai và có mặt trong sữa ở chuột cho con bú. Ở người, thể tích phân phối của pregabalin sau khi uống vào khoảng 0.56 l/kg. Pregabalin không gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa: Pregabalin chuyển hóa không đáng kể ở người. Sau khi uống một liều pregabalin có gắn phóng xạ, khoảng 98% hoạt chất phóng xạ phục hồi trong nước tiểu là pregabalin dưới dạng không đổi. Dẫn chất

N-methylated của pregabalin, chất chuyển hóa chính của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm 0.9% liều. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu của chuyển đổi giữa pregabalin đồng phân dạng S-enantiomer thành dạng R-enantiomer.

Thải trừ: Pregabalin được thải trừ từ hệ thống tuần hoàn chủ yếu qua thận dưới dạng chất không đổi. Thời gian bán hủy trung bình của Pregabalin là 6.3 giờ. Độ thanh thải Pregabalin huyết tương và thanh thải qua thận là tỉ lệ thuận trực tiếp với độ thanh thải creatinine. Việc điều chỉnh liều ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang lọc máu là cần thiết.

Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới: Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy giới không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

Suy thận: Độ thanh thải Pregabalin là tỉ lệ thuận trực tiếp với độ thanh thải creatinine. Hơn nữa, pregabalin được loại bỏ hiệu quả từ huyết tương bởi lọc máu (sau 4 giờ lọc máu, nồng độ pregabalin giảm khoảng 50%). Do thải trừ qua thận là con đường thải trừ chủ yếu, việc giảm liều ở những bệnh nhân suy thận và bổ sung liều sau lọc máu là cần thiết.

Suy gan: Không có các nghiên cứu dược động học đặc hiệu được thực hiện trên bệnh nhân suy chức năng gan. Do pregabalin không được chuyển hóa đáng kể và được thải trừ chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi qua nước tiểu, việc suy chức năng gan sẽ không làm thay đổi có ý nghĩa nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Độ thanh thải Pregabalin có xu hướng giảm theo sự gia tăng tuổi. Việc giảm độ thanh thải pregabalin uống là đồng nhất với việc giảm độ thanh thải creatinine liên quan gia tăng tuổi. Việc giảm liều pregabalin có thể cần thiết ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận có liên quan tuổi.

Phụ nữ có thai và cho con bú: Không có đầy đủ các dữ liệu về việc sử dụng pregabalin cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính với sinh sản. Nguy cơ tiềm tàng đối với người là không được biết. Do đó, pregabalin không nên sử dụng cho phụ nữ có thai trừ khi lợi ích đối với mẹ vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Người ta không biết pregabalin có được tiết trong sữa mẹ ở người hay không, tuy nhiên nó có mặt trong sữa của chuột. Do đó không khuyến cáo cho con bú khi đang điều trị với pregabalin.

CHỈ ĐỊNH

Pregabalin được chỉ định điều trị đau trong đau do bệnh lý thần kinh ngoại biên do tiểu đường và đau dây thần kinh sau điều trị. Thuốc cũng được chỉ định là điều trị hỗ trợ cho bệnh nhân động kinh người lớn có cơn co giật cục bộ.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG

Pregabalin dùng đường uống có kèm với thức ăn hoặc không.

Bệnh nhân người lớn:

Khoảng liều khuyến cáo pregabalin trong điều trị đau do bệnh lý thần kinh là 150-600 mg/ngày chia làm 2 đến 3 lần ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine tối thiểu 60 mL/phút. Liều khởi đầu 150 mg/ngày có thể tăng lên đến 300 mg/ngày sau 3-7 ngày, dựa trên đáp ứng và sự dung nạp của từng bệnh nhân, nếu cần thiết có thể tăng liều lên tới 600 mg/ngày (chia làm 2-3 lần) sau 7 ngày tiếp theo. Việc điều chỉnh liều Pregabalin cần được cân nhắc trong trường hợp suy thận.

Trong điều trị hỗ trợ động kinh khởi phát cục bộ, pregabalin nên được khởi đầu với liều hàng ngày là 150 mg chia làm 2-3 lần ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ít nhất là 60 mL/phút. Dựa trên đáp ứng và độ dung nạp của từng bệnh nhân, liều lượng có thể tăng tới tối đa 600 mg/ngày. Việc điều chỉnh liều Pregabalin cần được cân nhắc trong trường hợp suy thận.

Khi ngưng sử dụng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong vòng ít nhất 1 tuần.

Trong trường hợp suy thận ở người lớn, cần cân nhắc điều chỉnh liều theo bảng dưới đây:

Bảng: Điều chỉnh liều Pregabalin dựa trên chức năng thận

Độ thanh thải Creatinine (mL/phút)	Tổng liều Pregabalin hàng ngày ^a (mg/ngày)			Chế độ liều
≥60	150	300	600	2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày
30-60	75	150	300	2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày
15-30	25-50	75	150	1 lần/ngày hoặc 2 lần/ngày
<15	25	25-50	75	1 lần/ngày
Liều bổ sung sau khi lọc máu^b				
Bệnh nhân đang dùng liều 25 mg x 1 lần/ngày: Dùng 1 liều bổ sung 25 mg hoặc 50 mg				
Bệnh nhân đang dùng liều 25 mg-50 mg x 1 lần/ngày: Dùng 1 liều bổ sung 50 mg hoặc 75 mg				
Bệnh nhân đang dùng liều 75 mg x 1 lần/ngày: Dùng 1 liều bổ sung 100 mg hoặc 150 mg				

^a - Tổng liều hàng ngày nên được chia ra theo chế độ liều chỉ định.

^b - Liều bổ sung là liều đơn thêm vào.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi): Độ thanh thải Pregabalin có xu hướng giảm theo sự gia tăng tuổi. Việc giảm liều pregabalin có thể cần thiết ở những bệnh nhân bị suy chức năng thận có liên quan tuổi. Việc điều chỉnh liều cần được thực hiện theo bảng trên trong trường hợp suy thận đáng kể.

Bệnh nhân trẻ em (<18 tuổi): Pregabalin không được khuyến cáo sử dụng cho nhóm bệnh nhân này do độ an toàn và hiệu quả chưa được đánh giá ở trẻ em.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Pregabalin được chống chỉ định ở những bệnh nhân được biết tăng mẫn cảm với thuốc này và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

TÁC DỤNG NGOẠI Ý

Pregabalin thường được dung nạp tốt. Các tác dụng ngoại ý là không nghiêm trọng về bản chất và nói chung ở mức độ nhẹ đến trung bình. Các tác dụng ngoại ý thường gặp là: chóng mặt, buồn ngủ, khô miệng, mệt mỏi, giảm thị lực, phù ngoại biên, suy nghĩ bất thường, tăng cân, khó tập trung, nhìn mờ, táo bón.

Hãy thông báo đến bác sĩ của bạn các tác dụng không mong muốn gặp phải có liên quan đến sử dụng thuốc.

CẢNH BÁO

Không uống thuốc này nếu bạn bị dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Nếu bạn bị bất kỳ bệnh lý nào, có thai, hay cho con bú thì phải thông báo ngay với bác sĩ và nếu có thêm yêu cầu về thuốc hãy liên hệ với bác sĩ của bạn.

THẬN TRỌNG

Những bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose thì không nên dùng thuốc này.

Theo các thực hành lâm sàng hiện nay, một số bệnh nhân tiểu đường bị tăng cân khi sử dụng pregabalin có thể cần phải điều chỉnh thuốc chống tăng đường huyết. Điều trị với Pregabalin có liên quan với chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng khả năng xuất hiện chấn thương (ngã) ở dân số cao tuổi. Do đó bệnh nhân nên được khuyến nên thận trọng cho đến khi họ quen với các tác dụng thuốc này.

Không có đủ các dữ liệu cho việc ngưng sử dụng thuốc chống động kinh đồng thời, một khi đã kiểm soát được

có giât với pregabalin dùng kèm, nhằm mục đích dùng đơn trị liệu với pregabalin.

Ở các nghiên cứu có đối chứng, một tỉ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân dùng pregabalin được báo cáo nhìn mờ. Mặc dù ý nghĩa lâm sàng của kết quả về nhãn khoa này là không được biết, bệnh nhân nên được thông báo rằng nếu có xuất hiện thay đổi về nhìn họ cần thông báo cho bác sĩ.

Phù ngoại biên: Do thuốc chống tiểu đường nhóm thiazolidinedione có thể gây tăng cân và/hoặc giữ nước, có khả năng làm nặng thêm hoặc dẫn đến suy tim, cần thận trọng khi dùng đồng thời pregabalin với những thuốc này.

Tăng Creatinine Kinase: Bác sĩ cần hướng dẫn bệnh nhân báo cáo ngay các triệu chứng không giải thích được như đau cơ, mềm cơ, hoặc yếu cơ đặc biệt nếu các triệu chứng cơ này có kèm theo khó ở hoặc sốt. Nên ngưng điều trị pregabalin nếu bệnh lý cơ được chẩn đoán hoặc nghi ngờ hoặc nếu tăng nồng độ creatinine kinase đáng kể.

TƯƠNG TÁC THUỐC

Do pregabalin được thải trừ chủ yếu dưới dạng không đổi qua nước tiểu, việc chuyển hóa là không đáng kể ở người (< 2% liều hồi phục trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc trên *in vitro*, và không gắn kết với protein huyết tương, nên thuốc không có khuynh hướng tạo ra hay bị tương tác được động học.

Các nghiên cứu trên cơ thể sống *in vivo* cho thấy không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng pregabalin và phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hay ethanol. Phân tích dược động học dân số cho thấy thuốc chống tiểu đường uống, thuốc lợi niệu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate không có tác động có ý nghĩa lâm sàng lên độ thanh thải pregabalin.

Sử dụng đồng thời pregabalin với thuốc tránh thai uống norethisterone và/ hoặc ethinyl estradiol không làm ảnh hưởng dược động học ở trạng thái ổn định của các thuốc này.

Sử dụng đồng thời pregabalin uống đa liều với oxycodone, lorazepam, hoặc ethanol không gây ra tác động có ý nghĩa lâm sàng lên hô hấp.

Pregabalin có khả năng làm tăng thêm sự suy giảm nhận thức và chức năng vận động gây ra bởi oxycodone. Pregabalin có thể làm tăng tác dụng của ethanol và lorazepam.

Không có nghiên cứu về tương tác dược động học đặc hiệu trên người cao tuổi tình nguyện.

Khả năng gây ung thư, đột biến gen, suy giảm khả năng sinh sản:

Khả năng gây ung thư: Không có bằng chứng gây ung thư được thấy trong 2 nghiên cứu ở chuột Wistar sau khi dùng pregabalin trong 2 năm ở các liều (50, 150, hoặc 450 mg/kg ở chuột đực và 100, 300, hoặc 900 mg/kg ở chuột cái).

Đột biến gen: Pregabalin không gây đột biến ở vi khuẩn hoặc tế bào động vật có vú trên *in vitro*, không gây đột biến ở hệ thống ở động vật có vú *in vitro* và *in vivo*, và không gây tổng hợp DNA không qui định ở tế bào gan chuột.

Suy giảm chức năng sinh sản: Ở các nghiên cứu về sinh sản, chuột đực thường được dùng pregabalin (50 đến 2500 mg/kg) trước và trong kỳ giao phối với chuột cái không điều trị, một số tác động không mong muốn về sinh sản và phát triển đã được quan sát. Những tác động này bao gồm giảm số lượng và vận động tinh trùng, tăng tinh trùng bất thường, giảm khả năng sinh sản, tăng mất phôi thai, giảm kích thước, giảm cân nặng thai, và tăng tần suất bất thường bào thai.

Tác động lên tinh trùng và các chỉ số sinh sản là có hồi phục ở các nghiên cứu trong thời gian 3-4 tháng. Liều không gây tác động đối với độc tính sinh sản ở chuột đực trong các nghiên cứu này (100 mg/kg) thì có liên

quan với nồng độ pregabalin trong huyết tương (AUC) vào khoảng gấp 3 lần nồng độ ở người ở liều khuyến cáo tối đa là 600 mg/ngày.

Thêm vào đó, các tác động ngoại ý lên cơ quan sinh sản (tinh hoàn, máo tinh hoàn) mô bệnh học đã được quan sát ở chuột đực phơi nhiễm với pregabalin (500 đến 1250 mg/kg) trong các nghiên cứu về độc tính trong 4 tuần hoặc hơn.

Liều không gây tác động đối với mô bệnh học cơ quan sinh sản chuột đực (250 mg/kg) là liên quan với phơi nhiễm huyết tương ở liều gấp 8 lần ở người ở liều khuyến cáo tối đa.

Trong một nghiên cứu về sinh sản ở chuột cái được dùng pregabalin (500, 1250, hoặc 2500 mg/kg) đường uống trước và trong khi kỳ giao phối và thai kỳ đầu, kỳ động dục bị phá vỡ và tăng số ngày giao phối được thấy ở tất cả các liều, và phôi thai chết xuất hiện ở liều cao nhất. Liều thấp trong nghiên cứu này gây ra phơi nhiễm huyết tương khoảng gấp 9 lần so với người dùng liều khuyến cáo tối đa.

Liều không gây tác động đối với độc tính sinh sản chuột cái chưa được thiết lập.

Dữ liệu trên người: Trong một nghiên cứu mù đôi, có đối chứng, đánh giá tác động của pregabalin lên vận động của tinh trùng, 30 nam giới khỏe mạnh được dùng pregabalin với liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị (một chu kỳ tinh trùng hoàn thành), sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm dùng pregabalin về phần trăm tinh trùng với vận động bình thường là < 4% và không có nhóm nào có thay đổi trung bình so với ban đầu hơn 2%. Các tác động lên các chỉ số sinh sản khác của nam ở người chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Phụ nữ có thai: Không có các nghiên cứu đầy đủ và có đối chứng tốt trên phụ nữ có thai. Pregabalin chỉ nên sử

dụng trong khi có thai chỉ khi lợi ích vượt trội nguy cơ tiềm tàng đối với thai nhi.

Phụ nữ cho con bú: Người ta không biết pregabalin có tiết qua sữa mẹ hay không, tuy nhiên nó có trong sữa chuột. Do nhiều thuốc được tiết qua sữa mẹ, và do tiềm năng gây ung thư ở pregabalin trong các nghiên cứu động vật, cần quyết định nên ngưng cho con bú hay là ngưng dùng thuốc, cần cân nhắc tầm quan trọng của thuốc đối với mẹ.

Trẻ em: Độ an toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ em chưa được thiết lập.

Người già: Do pregabalin được thải trừ chủ yếu qua thận, cần điều chỉnh liều cho người cao tuổi bị suy thận.

QUÁ LIỀU:

Ở liều cao lên tới 15 g, không có tác dụng ngoại ý nào được báo cáo.

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

BẢO QUẢN:

Bảo quản dưới 30°C, tránh ẩm.

HẠN DÙNG:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN:

Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

TRÌNH BÀY:

hộp 3 vỉ x 10 viên nang và 1 tờ hướng dẫn sử dụng.

ĐỂ THUỐC XA TẦM TAY TRẺ EM

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

INTAS PHARMACEUTICALS.

Camp Road, Selaqui, Dehradun, Uttarakhand-India.



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh

