

TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG THUỐC:

R_x

LYRIGAB 150

Viên nang cứng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Để xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên chứa:

Thành phần hoạt chất:

Pregabalin..... 150 mg

Thành phần tá dược: lactose monohydrate, talc, tinh bột ngô.

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả sản phẩm: Viên nang cứng số 1, nắp và thân nang màu trắng, bột thuốc trong nang màu trắng hoặc trắng ngà.

Chỉ định:

Đau thần kinh

Lyrigab 150 dùng để điều trị các trường hợp đau thần kinh ngoại biên và thần kinh trung ương ở người lớn.

Động kinh

Lyrigab 150 được chỉ định trong điều trị hỗ trợ động kinh cục bộ kèm hay không kèm cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Lyrigab 150 được chỉ định trong điều trị rối loạn lo âu lan tỏa ở người lớn.

Cách dùng, liều dùng:

Cách dùng:

Dùng bằng đường uống.

Uống cùng hoặc không cùng với thức ăn.

Liều dùng:

Khoảng liều 150 – 600 mg/ngày, chia làm 2 – 3 lần.

Đau thần kinh

Liều khởi đầu: 150 mg/ngày, chia làm 2 – 3 lần. Dựa vào 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, và nếu cần, có thể tăng lên tối đa 600 mg/ngày sau khoảng 7 ngày điều trị thêm.

Động kinh

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

Rối loạn lo âu lan tỏa

Khoảng 150 – 600 mg/ngày, chia làm 2 – 3 lần. Cần thường xuyên đánh giá nhu cầu điều trị. Liều khởi đầu 150 mg/ngày. Dựa vào đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau 1 tuần. Sau khi điều trị thêm 1 tuần, có thể tăng liều lên 450 mg/ngày. Có thể tăng liều lên tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Ngưng thuốc

Theo thực hành lâm sàng hiện tại, nếu ngừng Lyrigab 150 thì nên giảm liều dần dần trong thời gian tối thiểu là 1 tuần, không phụ thuộc vào chỉ định.

Bệnh nhân suy thận

Pregabalin được thải trừ ra khỏi hệ tuần hoàn bởi sự bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Do độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine, nên sự giảm liều đối với bệnh nhân tổn thương thận phải được cá nhân hóa theo độ thanh thải creatinine (Cl_{cr}) được trình bày

trong bảng và sử dụng công thức dưới đây:

$$Cl_{cr} \text{ (ml/phút)} = \frac{1,23 \times [140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{creatinine huyết thanh } (\mu\text{mol/l)}} \quad (\times 0,85 \text{ đối với nữ})$$

Pregabalin được thải trừ ra khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu (50% thuốc trong 4 giờ). Đối với bệnh nhân đang thẩm phân máu, liều dùng hàng ngày pregabalin cần được điều chỉnh tùy theo chức năng thận. Bên cạnh liều dùng hàng ngày, nên dùng liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ thẩm phân máu.

Bảng chỉnh liều pregabalin dựa theo chức năng thận.

Độ thanh thải creatinine (Cl_{cr}) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày *		Số lần dùng
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	Chia thành 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày.
$\geq 30 - < 60$	75	300	Chia thành 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày.
$\geq 15 - < 30$	25 – 50	150	1 lần/ngày hoặc chia thành 2 lần/ngày.
< 15	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ sung sau khi thẩm phân máu (mg) **			
	25	100	Liều duy nhất

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

** Liều bổ sung là liều bổ sung thêm duy nhất.

Bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả khi dùng pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên (12 – 17 tuổi) chưa được thiết lập.

Bệnh nhân cao tuổi

Cần giảm liều đối với bệnh nhân cao tuổi do chức năng thận suy giảm.

Chống chỉ định:

Quá mẫn với một trong các thành phần của thuốc.

Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Bệnh nhân đái tháo đường

Theo thực hành lâm sàng hiện tại, một số bệnh nhân đái tháo đường bị tăng cân khi dùng pregabalin có thể cần phải điều chỉnh việc dùng các thuốc hạ đường huyết.

Bệnh nhân dị ứng

Đã có báo cáo trường hợp dị ứng sau khi thuốc được lưu hành, bao gồm cả phù mạch. Nên ngưng pregabalin ngay khi có các 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, suy giảm tinh thần.

Pregabalin có thể gây chóng mặt, buồn ngủ, có thể làm tăng nguy cơ xảy ra tai nạn do ngã ở người cao tuổi. Cũng có báo cáo trường hợp mất ý thức, lú lẫn, suy giảm tinh thần sau khi thuốc được lưu hành. Do đó, bệnh nhân phải được chỉ dẫn cần thận trọng cho đến khi bệnh nhân quen với những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra của thuốc.

Ảnh hưởng đến tầm nhìn

- Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin bị nhìn mờ cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược khi dùng kéo dài. Trong các nghiên cứu lâm sàng về nhãn khoa, tỷ lệ bệnh nhân dùng pregabalin bị giảm thị lực và thay đổi tầm nhìn cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược. Tỷ lệ thay đổi khi soi đáy mắt cao hơn so với người dùng giả dược.
- Khi thuốc được lưu hành, đã có báo cáo ảnh hưởng đến thị giác, bao gồm giảm thị lực, nhìn mờ

hoặc thay đổi tâm nhìn, đa số là thoáng qua.

- Ngưng dùng pregabalin, các triệu chứng về thị lực này có thể hết hoặc giảm bớt.

Suy thận

Đã có báo cáo một số trường hợp suy thận khi dùng pregabalin và một số trường hợp chức năng thận được cải thiện khi ngưng pregabalin.

Ngưng dùng kết hợp pregabalin với các thuốc chống động kinh

Thiếu dữ liệu về việc ngưng dùng kết hợp pregabalin với các thuốc chống động kinh để đạt tới đơn trị liệu với pregabalin sau khi đã kiểm soát được cơn động kinh trong điều trị kết hợp.

Triệu chứng cai

- Triệu chứng cai đã được báo cáo khi ngưng dùng pregabalin trong điều trị ngắn hạn và dài hạn ở một số bệnh nhân. Các triệu chứng sau đây đã được đề cập đến: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng giống cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, đổ mồ hôi và chóng mặt, phụ thuộc thể chất. Bệnh nhân cần được thông báo các triệu chứng này trước khi bắt đầu điều trị.
- Co giật, bao gồm các trạng thái động kinh và cơn động kinh lớn, có thể xuất hiện trong suốt quá trình dùng pregabalin hoặc ngay khi ngưng pregabalin đột ngột.
- Liên quan đến việc ngưng pregabalin sau khi dùng thời gian dài cho thấy tỷ lệ mắc phải và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai có thể liên quan đến liều.

Suy tim sung huyết

Trường hợp bệnh nhân bị suy tim sung huyết khi dùng pregabalin đã được báo cáo sau khi thuốc được lưu hành. Các phản ứng này hầu như gặp ở bệnh nhân cao tuổi bị tổn thương tim mạch dùng pregabalin để điều trị thần kinh. Nên thận trọng dùng pregabalin ở những bệnh nhân này. Ngưng dùng pregabalin có thể làm giảm các triệu chứng.

Giảm đau thần kinh trung ương do chấn thương tủy sống

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do chấn thương tủy sống, tỷ lệ tác dụng không mong muốn nói chung, tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương, và đặc biệt là buồn ngủ tăng lên. Điều này có thể do thuốc phối hợp (ví dụ thuốc chống co thắt). Cần phải xem xét việc kê đơn pregabalin trong trường hợp này.

Suy nghĩ và hành vi tự sát

- Suy nghĩ và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh trong vài trường hợp. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy một lượng nhỏ thuốc chống động kinh cũng làm tăng nguy cơ có suy nghĩ và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết và các dữ liệu có được không loại trừ khả năng làm tăng nguy cơ của pregabalin.
- Do đó, bệnh nhân phải được giám sát các suy nghĩ và hành vi tự sát, và cần xem xét điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên tìm đến các nhân viên tư vấn khi có dấu hiệu của suy nghĩ hay hành vi tự sát.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

Đã có báo cáo khi thuốc được lưu hành trường hợp pregabalin làm giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (ví dụ: tắc nghẽn đường ruột, liệt ruột, táo bón) khi pregabalin dùng chung với các thuốc gây táo bón như thuốc giảm đau chất dạng thuốc phiện. Khi dùng đồng thời pregabalin và chất dạng thuốc phiện, có thể thực hiện các biện pháp chống táo bón (đặc biệt đối với bệnh nhân nữ và bệnh nhân lớn tuổi).

Dùng không đúng cách, lạm dụng và lệ thuộc thuốc.

Các trường hợp dùng không đúng cách, lạm dụng và lệ thuộc thuốc đã được báo cáo. Thận trọng đối với bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc và bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của việc dùng không đúng cách, lạm dụng và lệ thuộc thuốc (tăng lệ thuộc thuốc, tăng liều và thêm thuốc đã được báo cáo).

Bệnh não

Vài trường hợp bệnh não đã được báo cáo, hầu hết ở các bệnh nhân có các yếu tố tiềm ẩn có thể gây bệnh não.

Không dung nạp lactose

Lyrigab 150 có chứa lactose monohydrate. Bệnh nhân không dung nạp galactose do di truyền, thiếu men lactase Lapp, hoặc kém hấp thu glucose – galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ có khả năng mang thai/tránh thai ở nam và nữ

Vì nguy cơ tiềm ẩn của người chưa được biết, nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả ở những phụ nữ có khả năng mang thai.

Phụ nữ có thai:

- Không có đủ dữ liệu về sử dụng pregabalin ở phụ nữ có thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy pregabalin gây độc tính sinh sản. Chưa biết rõ nguy cơ có thể xảy ra trên người.
- Không nên dùng pregabalin cho phụ nữ có thai trừ khi thật cần thiết (nếu như lợi ích cho người mẹ vượt trội nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi).
- Không có thông tin về độc tính trên thai nhi.

Phụ nữ cho con bú:

Pregabalin qua được sữa mẹ. Ảnh hưởng của pregabalin trên trẻ sơ sinh/ trẻ nhỏ chưa được biết. Khi quyết định nên ngưng cho con bú hay ngưng điều trị bằng pregabalin cần phải dựa trên lợi ích của việc cho con bú và lợi ích khi điều trị bằng thuốc này cho người mẹ.

Khả năng sinh sản

- Không có nghiên cứu lâm sàng về ảnh hưởng của pregabalin lên khả năng sinh sản của phụ nữ.
- Trong thử nghiệm lâm sàng để đánh giá hiệu quả của pregabalin trong sự di chuyển của tinh trùng, những người tình nguyện nam khỏe mạnh dùng pregabalin với liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng, không có ảnh hưởng nào lên sự di chuyển của tinh trùng.
- Nghiên cứu sinh sản trên chuột cái cho thấy pregabalin gây ảnh hưởng bất lợi lên khả năng sinh sản. Nghiên cứu sinh sản trên chuột đực cho thấy pregabalin có ảnh hưởng bất lợi lên khả năng sinh sản và sự phát triển. Sự liên quan lâm sàng của những phát hiện này chưa được rõ.

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

Pregabalin gây ảnh hưởng ở mức độ nhẹ đến trung bình lên khả năng lái xe và vận hành máy móc. Pregabalin có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Bệnh nhân không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm khác cho đến khi xác định được thuốc có ảnh hưởng đến việc thực hiện các hoạt động này hay không.

Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác của thuốc:

Do ở người, pregabalin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi, một phần dưới dạng chất chuyển hóa (< 2% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc khi thử nghiệm *in vitro*, và không gắn kết với protein huyết tương, không tạo ra tương tác, hay bị tương tác được động học.

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

Theo nghiên cứu *in vivo*, không thấy có tương tác dược động học trên lâm sàng được báo cáo giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepine, acid valproic, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hay ethanol. Phân tích dược động học quần thể cho thấy thuốc điều trị đái tháo đường đường uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate ảnh hưởng không đáng kể đến độ thanh thải pregabalin trên lâm sàng.

Thuốc tránh thai đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl oestradiol.

Sử dụng đồng thời pregabalin với thuốc tránh thai đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl oestradiol không ảnh hưởng đến sự ổn định của dược động học của bất kỳ thuốc nào.

Các thuốc tác động trên thần kinh trung ương.

Pregabalin có thể ảnh hưởng đến ethanol và lorazepam. Trong nghiên cứu lâm sàng có đối chứng, dùng đa liều pregabalin đường uống kết hợp với oxycodone, lorazepam, hay ethanol không gây tác động lâm sàng quan trọng nào đến hoạt động hô hấp. Theo kinh nghiệm khi thuốc được lưu hành, có báo cáo về suy hô hấp và hôn mê ở những bệnh nhân dùng đồng thời pregabalin và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Pregabalin làm trầm trọng thêm tình trạng rối loạn nhận thức và chức năng vận động tổng thể gây ra bởi oxycodone.

Tương tác ở người cao tuổi.

Không có nghiên cứu tương tác dược lực học cụ thể nào được thực hiện trên những người tình

nguyên cao tuổi. Chỉ nghiên cứu tương tác trên người lớn.

Để tránh tương tác giữa các thuốc, thông báo cho bác sỹ hoặc dược sỹ về những thuốc đang sử dụng.

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 của thuốc:

Các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện trên 8900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó hơn 5600 bệnh nhân được thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là chóng mặt và buồn ngủ. Các tác dụng không mong muốn này thường ở mức độ nhẹ đến trung bình. Trong các nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ ngưng dùng thuốc do gặp tác dụng không mong muốn là 12% ở các bệnh nhân dùng pregabalin và 5% ở các bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn dẫn đến việc ngưng thuốc nhiều nhất ở nhóm dùng pregabalin là chóng mặt, buồn ngủ.

Các tác dụng không mong muốn xảy ra có thể liên quan đến các bệnh tiềm ẩn và/hoặc các thuốc phối hợp.

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

Rất thường gặp, $ADR \geq 1/10$:

Thần kinh: chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu.

Thường gặp, $1/100 \leq ADR < 1/10$:

- Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng: viêm mũi – họng.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: tăng cảm giác ngon miệng.
- Tâm thần: tâm trạng hưng phấn, lú lẫn, cáu kỉnh, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm tỉnh dục.
- Thần kinh: mất điều hòa, phối hợp bất thường, run, rối loạn ngôn ngữ, mất trí nhớ, giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, cảm giác khác thường, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm.
- Mắt: nhìn mờ, nhìn đôi.
- Tai: chóng mặt.
- Tiêu hóa: nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, bụng căng, khô miệng.
- Cơ và mô liên kết: chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt tử cung.
- Sinh sản: rối loạn cương dương.
- Toàn thân: phù ngoại biên, phù, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi.
- Khác: tăng cân.

Ít gặp, $1/1000 \leq ADR < 1/100$:

- Máu: giảm bạch cầu trung tính.
- Miễn dịch: dị ứng.
- Chuyển hóa và dinh dưỡng: chán ăn, hạ đường huyết.
- Tâm thần: ảo giác, cơn hoảng loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, hưng phấn, hưng hăng, tâm trạng thay đổi, mất nhân cách, rối loạn ngôn ngữ, mơ bất thường, tăng tỉnh dục, mất khoái cảm, thờ ơ.
- Thần kinh: ngất, sững sờ, động kinh múa giật, mất ý thức, tăng vận động, rối loạn vận động, chóng mặt khi đứng, run vận động hữu ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, suy giảm tỉnh thần, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác lửa đốt, mất vị giác, suy nhược.
- Mắt: mất thị giác ngoại biên, rối loạn thị giác, sưng mắt, khiếm khuyết vùng nhìn, thị lực giảm, đau mắt, mờ mắt, hoa mắt, khô mắt, chảy nước mắt, kích ứng mắt.
- Tai: tăng thính lực.
- Tim: nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, chậm nhịp xoang, suy tim sung huyết.
- Mạch máu: hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh ngoại biên.
- Hô hấp: khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi.
- Tiêu hóa: trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác ở miệng.
- Gan: tăng men gan *.

- Da: phát ban nốt sần, mề đay, tăng tiết mồ hôi, ngứa.
- Cơ và mô liên kết: sưng khớp, đau cơ, co giật cơ, đau cổ, cứng cơ.
- Thận và tiết niệu: tiểu không tự chủ, khó tiểu.
- Sinh sản: rối loạn tình dục, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau ngực.
- Toàn thân: phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát, ớn lạnh, suy nhược.
- Khác: tăng creatine phosphokinase huyết, tăng glucose huyết, giảm tiểu cầu, tăng creatinine huyết, giảm kali huyết, sụt cân.

Hiếm gặp, $1/10000 \leq ADR < 1/1000$:

- Miễn dịch: phù mạch, phản ứng dị ứng.
- Tâm thần: mất phản xạ.
- Thần kinh: co giật, rối loạn khứu giác, giảm chức năng vận động, chứng khó viết.
- Mắt: mất thị lực, viêm giác mạc, dao động về thị lực, thay đổi cảm nhận về chiều sâu của ảnh, giãn đồng tử, mắt lè, nhìn sáng.
- Tim: kéo dài khoảng QT, nhanh nhịp xoang, loạn nhịp xoang.
- Hô hấp: phù phổi, tắc nghẽn họng.
- Tiêu hóa: cổ trướng, viêm tụy, sưng lưỡi, khó nuốt.
- Gan: vàng da.
- Da: hội chứng Stevens-Johnson, mề đay lạnh.
- Cơ và mô liên kết: tiêu cơ vân.
- Thận và tiết niệu: suy thận, thiếu niệu, bí tiểu.
- Sinh sản: vô kinh, vú tiết dịch, nở ngực, vú to ở đàn ông.
- Khác: giảm bạch cầu.

Rất hiếm gặp, $ADR < 1/10000$:

Gan: suy gan, viêm gan.

* Tăng ALT và AST.

Ngưng pregabalin sau một thời gian ngắn hay dài dùng thuốc gây hội chứng cai đã được báo cáo ở một số bệnh nhân. Các biểu hiện bao gồm: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng giống cúm, co giật, căng thẳng, trầm cảm, đau, đổ mồ hôi và chóng mặt, lệ thuộc thể chất. Bệnh nhân nên được thông báo các thông tin này trước khi bắt đầu điều trị.

Các dữ liệu của việc ngưng thuốc sau thời gian dài dùng pregabalin cho thấy tỷ lệ mắc phải và mức độ của hội chứng cai phụ thuộc liều.

Trẻ em.

Đặc tính an toàn của pregabalin đã được thực hiện trên 3 nghiên cứu ở trẻ em bị động kinh cục bộ kèm hay không kèm cơn động kinh toàn thể thứ phát (nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn ở bệnh nhân động kinh khởi phát cục bộ trong 12 tuần, $n = 295$; nghiên cứu dược động học và dung nạp, $n = 65$; và kết quả sau 1 năm nghiên cứu nhằm mở để đánh giá tính an toàn của thuốc, $n = 54$) tương tự như khi quan sát trên bệnh nhân người lớn bị động kinh. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trong 12 tuần bao gồm: buồn ngủ, sốt, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, tăng sự thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng.

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

Quá liều và cách xử trí:

Quá liều:

Khi thuốc được lưu hành, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất khi quá liều pregabalin là buồn ngủ, hỗn loạn, kích động, bồn chồn. Co giật cũng đã được báo cáo.

Vài trường hợp hiếm, hôn mê đã được báo cáo.

Cách xử trí:

Điều trị quá liều pregabalin nên thực hiện các biện pháp hỗ trợ tổng quát và có thể thẩm phân máu nếu cần thiết.

Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03AX16.

Pregabalin là chất tương tự acid gamma-aminobutyric ([acid (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic]).

Cơ chế tác dụng

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

Hiệu quả lâm sàng và tính an toàn

Đau thần kinh:

Hiệu quả của thuốc đã được báo cáo từ các nghiên cứu trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây thần kinh sau herpes và tổn thương tủy sống. Hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 10 cuộc nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong 13 tuần với liều 2 lần/ngày và trong 8 tuần với liều 3 lần/ngày. Nhìn chung, tính an toàn và hiệu quả của chế độ dùng thuốc 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Thử nghiệm lâm sàng trong 12 tuần cho cả đau thần kinh ngoại vi và thần kinh trung ương, đã quan sát thấy có giảm đau trong tuần thứ nhất và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong đau thần kinh ngoại vi, 35% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược, đã cải thiện 50% chỉ số đau. Đối với bệnh nhân không buồn ngủ, sự cải thiện về chỉ số đau được quan sát ở 33% bệnh nhân dùng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Các bệnh nhân bị buồn ngủ thì tỷ lệ đáp ứng là 48% bệnh nhân dùng pregabalin và 16% bệnh nhân dùng giả dược.

Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong đau thần kinh trung ương trên 22% bệnh nhân dùng pregabalin và 7% bệnh nhân dùng giả dược đã cải thiện được 50% chỉ số đau.

Động kinh

Điều trị hỗ trợ

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong 12 tuần với liều 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Nhìn chung, tính an toàn và hiệu quả của chế độ dùng thuốc 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

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

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin khi điều trị hỗ trợ cho trẻ dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Tác dụng không mong muốn được báo cáo trong nghiên cứu được động học và dung nạp thuốc ở bệnh nhân 3 tháng đến 16 tuổi ($n = 65$) bị động kinh khởi phát cục bộ tương tự như những quan sát thấy được ở người lớn. Kết quả của nghiên cứu có đối chứng giả dược trong 12 tuần trên 295 bệnh nhân trẻ em từ 4 – 16 tuổi được thực hiện để đánh giá hiệu quả và an toàn của pregabalin trong điều trị hỗ trợ động kinh khởi phát cục bộ và kết quả sau 1 năm nghiên cứu nhận mở để đánh giá tính an toàn của thuốc trên 54 bệnh nhi từ 3 tháng đến 16 tuổi bị động kinh cho thấy sốt và viêm nhiễm đường hô hấp trên được báo cáo xảy ra thường xuyên hơn so với người lớn bị động kinh.

Trong nghiên cứu có đối chứng giả dược trong 12 tuần, bệnh nhi dùng pregabalin với liều 2,5mg/kg/ngày (tối đa 150 mg/ngày), 10 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày), hoặc dùng giả dược.

Tỷ lệ bệnh nhi giảm ít nhất 50% động kinh khởi phát cục bộ so với khi chưa điều trị là 40,6% bệnh nhi dùng pregabalin 10 mg/kg/ngày ($p = 0,0068$ so với giả dược), 29,1% bệnh nhi dùng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày, và 22,6% bệnh nhi dùng giả dược.

Đơn trị liệu (bệnh nhân được chẩn đoán sớm)

Nghiên cứu có đối chứng trên 56 tuần dùng 2 lần/ngày, pregabalin không kém hơn lamotrigine dựa trên kết quả không bị lên cơn trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc thử nghiệm. Pregabalin và lamotrigine tương tự nhau về tính an toàn và dung nạp tốt.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong 4 – 6 tuần, một nghiên cứu ở người cao tuổi trong 8 tuần, và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát dài hạn cùng với giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi trong 6 tháng.

Các triệu chứng rối loạn lo âu toàn thể giảm thiểu trong tuần thứ nhất khi áp dụng thang đánh giá độ lo âu Hamilton (HAM-A).

Nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (4 – 8 tuần), 52% bệnh nhân dùng pregabalin và 38% bệnh

nhân dùng giả dược đã đạt mức cải thiện ít nhất 50% tổng số điểm theo thang đánh giá lo âu HAM-A từ lúc bắt đầu cho đến lúc kết thúc điều trị.

Trong nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin bị nhìn mờ cao hơn so với dùng giả dược, đa số các trường hợp được báo cáo khi dùng liên tục.

Xét nghiệm nhãn khoa (bao gồm xét nghiệm thị lực, thị trường, và soi đáy mắt) được tiến hành trên 3600 bệnh nhân trong nghiên cứu có đối chứng. Ở những bệnh nhân này, thị lực giảm 6,5% ở những người dùng pregabalin, và 3,8% ở nhóm dùng giả dược. Thị trường thay đổi 12,4% ở nhóm dùng pregabalin và 11,7% ở nhóm dùng giả dược. Sự thay đổi khi soi đáy mắt 1,7% ở nhóm dùng pregabalin và 2,1% ở nhóm dùng giả dược.

Đặc tính dược động học:

Dược động học ổn định của pregabalin là tương tự nhau ở những người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân động kinh đang dùng thuốc chống động kinh, và bệnh nhân đau mạn 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 chế độ dùng đơn liều và đa liều. Sinh khả dụng đường uống của pregabalin khoảng trên 90% và không phụ thuộc vào liều dùng. Khi sử dụng nhắc lại, tình trạng ổn định đạt được trong khoảng 24 – 48 giờ. Tỷ lệ hấp thu pregabalin giảm khi dùng cùng thức ăn dẫn đến C_{max} giảm khoảng 25 – 30% và t_{max} chậm khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin cùng thức ăn không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng về mức độ hấp thu pregabalin.

Phân bố

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

Chuyển hóa sinh học

Pregabalin chuyển hóa không đáng kể ở người. Sau khi dùng pregabalin có đánh dấu đồng vị phóng xạ, 98% hoạt tính phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng pregabalin không đổi. Dẫn xuất N-methylate của pregabalin, chất chuyển hóa chính của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm khoảng 0,9% liều dùng. Trong nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu nào về sự biến đổi pregabalin dạng đồng phân tả tuyến thành đồng phân hữu tuyến.

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ ra khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải của pregabalin khoảng 6,3 giờ. Độ thanh thải pregabalin huyết tương và độ thanh thải thận tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine.

Chỉnh liều đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận, hoặc đang thẩm phân máu là cần thiết.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

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

Giới tính

Nghiên cứu lâm sàng cho thấy giới tính không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Suy thận

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine. Hơn nữa, pregabalin được thải trừ ra khỏi huyết tương bởi thẩm phân máu (sau 4 giờ thẩm phân máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Vì pregabalin được thải trừ chủ yếu ở thận, giảm liều ở những bệnh nhân suy thận và bổ sung liều ở những bệnh nhân thẩm phân máu là cần thiết.

Suy gan

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào trên bệnh nhân suy gan. Do pregabalin chuyển hóa không đáng kể và được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng không đổi, nồng độ pregabalin trong huyết tương thay đổi không đáng kể ở bệnh nhân suy gan.

Trẻ em

Dược động học của pregabalin được đánh giá ở những bệnh nhi bị động kinh (nhóm tuổi 1 –

23 tháng, 2 – 6 tuổi, 7 – 11 tuổi, 12 – 16 tuổi) ở liều 2,5; 5; 10; 15 mg/kg/ngày khi nghiên cứu được động học và dung nạp thuốc.

Sau khi cho trẻ em uống pregabalin lúc đói, nhìn chung, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương tự ở các nhóm tuổi, và từ 0,5 – 2 giờ sau khi dùng thuốc.

C_{max} và AUC tăng tuyến tính với liều trong từng nhóm tuổi này. AUC giảm 30% ở trẻ em dưới 30 kg do tăng trọng lượng cơ thể, độ thanh thải được điều chỉnh 43% ở bệnh nhân này so với các bệnh nhân từ 30 kg trở lên.

Thời gian bán hủy của pregabalin trung bình 3 – 4 giờ ở trẻ em từ 6 tuổi trở xuống và 4 – 6 giờ ở trẻ em từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích thống kê được động học ở nhóm tuổi này cho thấy độ thanh thải creatinine đồng hiệp biến đáng kể khi dùng đường uống, trọng lượng cơ thể đồng hiệp biến với thể tích phân bố biểu kiến khi dùng đường uống, và mối tương quan này tương tự nhau ở trẻ em và người lớn.

Dược động học 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 của độ thanh thải pregabalin khi dùng đường uống có liên quan tới mức giảm của độ thanh thải creatinine khi tuổi tăng. Cần phải giảm liều pregabalin đối với bệnh nhân tổn thương chức năng thận do tuổi cao.

Phụ nữ cho con bú

Dược động học của pregabalin liều 150 mg, 12 giờ/lần (300 mg mỗi ngày) đã được đánh giá trên 10 phụ nữ cho con bú trong tối thiểu 12 tuần sau khi sinh. Sự tiết sữa không hoặc ít ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được tiết vào sữa với nồng độ ổn định trung bình khoảng 76% so với nồng độ trong huyết tương của người mẹ. Liều pregabalin mà trẻ sơ sinh nhận từ sữa mẹ (giả sử lượng sữa tiêu thụ trung bình 150 ml/kg/ngày) khi người mẹ dùng 300 mg/ngày hoặc dùng tối đa 600 mg/ngày lần lượt là 0,31 hay 0,62 mg/kg/ngày. Liều này tính theo mg/kg sẽ chiếm khoảng 7% liều của người mẹ.

Độc tính an toàn tiền lâm sàng

Trong các nghiên cứu dược lý an toàn ở động vật, pregabalin dung nạp tốt ở liều điều trị. Trong nghiên cứu độc tính với liều nhắc lại trên chuột và thỏ, độc tính trên thần kinh trung ương đã được báo cáo, bao gồm giảm hoạt động, hiếu động thái quá, mất khả năng điều hòa cơ. Tỷ lệ teo võng mạc tăng được báo cáo ở chuột già bị bạch tạng sau khi dùng pregabalin kéo dài ở liều gấp 5 lần liều dùng lâm sàng tối đa được khuyến cáo ở người.

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

Tác dụng không mong muốn trên chuộc đực và chuộc cái chỉ được quan sát thấy khi liều dùng vượt quá liều điều trị. Tác dụng không mong muốn trên hệ sinh sản của chuộc đực và các thông số tình trùng có thể phục hồi được và chỉ xảy ra khi dùng quá liều điều trị hoặc liên quan đến quá trình thoái hóa tự phát của cơ quan sinh dục ở chuộc đực. Do đó ảnh hưởng trên lâm sàng ít hoặc gần như không có.

Pregabalin không gây độc tính gen dựa trên nghiên cứu *in vivo* và *in vitro*.

Các nghiên cứu 2 năm về khả năng gây ung thư của pregabalin được tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt. Không phát hiện khối u nào trên chuột cống dùng liều gấp 24 lần liều lâm sàng tối đa 600 mg/ngày được khuyến cáo ở người. Ở chuột nhắt với liều dùng tương tự như người, không thấy sự tăng khối u nào, nhưng tăng tỷ lệ u máu ác tính khi dùng liều cao hơn. Cơ chế không gây độc gen của sự hình thành khối u do pregabalin ở chuột nhắt bao gồm sự thay đổi tiêu cầu và gắn liền với tăng sinh tế bào nội mạc. Sự thay đổi về tiêu cầu không được báo cáo ở chuột hoặc ở người trong các dữ liệu lâm sàng ngắn hạn hoặc kéo dài có giới hạn. Không có bằng chứng về nguy cơ cho người.

Ở chuột cống chưa trưởng thành, các độc tính quan sát được không khác về chất so với chuột trưởng thành. Tuy nhiên, chuột chưa trưởng thành nhạy cảm hơn. Sau khi dùng liều điều trị, có các dấu hiệu lâm sàng trên thần kinh trung ương về tăng cường hoạt động và nghiêng răng và một số thay đổi về tăng trưởng (ức chế tăng cân nhất thời). Các ảnh hưởng đến chu kỳ động dục đã được quan sát thấy ở liều gấp 5 lần liều trị liệu ở người. Giảm phản xạ nghe đột ngột đã được báo cáo ở

chuột chưa trưởng thành 1 – 2 tuần sau khi dùng liều gấp 2 lần liều điều trị ở người. 9 tuần sau khi dùng thuốc, tác động này không còn thấy nữa.

Quy cách đóng gói:

- Vi 10 viên. Hộp 2 vi.
- Vi 10 viên. Hộp 3 vi.
- Vi 10 viên. Hộp 5 vi.
- Vi 14 viên. Hộp 4 vi.
- Chai 30 viên. Hộp 1 chai.
- Chai 60 viên. Hộp 1 chai.
- Chai 100 viên. Hộp 1 chai.

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

Điều kiện bảo quản:

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

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất. Không sử dụng thuốc hết hạn dùng.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

Tên, địa chỉ của cơ sở sản xuất thuốc:

CÔNG TY CỔ PHẦN HÓA - DƯỢC PHẨM MEKOPHAR

Số 297/5, Lý Thường Kiệt, Phường 15, Quận 11, Tp. Hồ Chí Minh.

Ngày 28 tháng 09 năm 2021
Tổng Giám Đốc 


DS. Huỳnh Thị Lan