

Rx

PREGAVIET

(Viên nang cứng pregabalin)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

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

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc

Mỗi viên nang chứa:

PREGAVIET 25

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 25 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch 1500, talc, capsule white opaque/white opaque size'4' printed with '865' on cap with black ink.

PREGAVIET 50

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 50 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch 1500, talc, capsule pale yellow opaque/white opaque size'3' printed with '866' on cap with black ink.

PREGAVIET 100

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 100 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinized starch 1500, talc, capsule peach opaque/peach opaque size'3' printed with '868' on cap with black ink.

2. Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả đặc điểm thuốc

PREGAVIET 25: Viên nang cỡ "4" với nắp màu trắng, mồi được in "865" màu đen và thân màu trắng, mồi chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

PREGAVIET 50: Viên nang cỡ "3" với nắp màu vàng nhạt, mồi được in "866" màu đen và thân màu trắng, mồi chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

PREGAVIET 100: Viên nang cỡ "3" với nắp màu anh đào, mồi được in "868" màu đen và thân màu anh đào, mồi chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

3. Chỉ định

Đau thần kinh

Pregabalin được chỉ định để điều trị đau thần kinh ngoại biên và trung ương ở người trưởng thành.

Động kinh

Pregabalin được chỉ định như phác đồ hỗ trợ ở người trưởng thành bị động kinh một phần có hoặc không có cơn toàn thể hoá thứ phát.

Rối loạn lo âu lan toả

Pregabalin được chỉ định để điều trị rối loạn lo âu lan toả (GAD) ở người trưởng thành.

4. Liều dùng – Cách dùng

Liều dùng

Khoảng liều là từ 150 đến 600 mg/ngày được chia thành 2 hoặc 3 lần.

Đau thần kinh

Điều trị với pregabalin có thể được bắt đầu ở liều 150 mg/ngày được chia thành 2 hoặc 3 lần. Dựa vào đáp ứng của từng bệnh nhân và khả năng dung nạp, liều có thể được tăng lên 300 mg/ngày sau một khoảng thời gian 3 đến 7 ngày, và nếu cần, tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau một khoảng thời gian 7 ngày tiếp theo.

Động kinh

Điều trị với pregabalin có thể được bắt đầu bởi liều 150 mg/ngày được chia thành 2 hoặc 3 lần. Dựa vào đáp ứng của từng bệnh nhân và khả năng dung nạp, liều có thể tăng lên 300 mg mỗi ngày sau 1 tuần. Liều tối đa có thể tăng lên 600 mg/ngày sau tuần tiếp theo.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Khoảng liều từ 150 đến 600 mg/ngày được chia thành 2 hoặc 3 lần. Cần phải đánh giá lại đáp ứng bệnh nhân sau khoảng thời gian điều trị.

Điều trị bằng pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg/ngày. Dựa vào đáp ứng của từng bệnh nhân và khả năng dung nạp, liều có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. Sau tuần kế tiếp liều có thể tăng lên đến 450 mg/ngày. Liều tối đa 600 mg/ngày có thể đạt được sau tuần kế tiếp.

Ngưng dùng pregabalin

Theo dữ liệu lâm sàng hiện tại, nếu cần ngưng dùng pregabalin, nên tiến hành giảm liều từ từ trong vòng tối thiểu 1 tuần tùy theo từng chỉ định.

Bệnh nhân suy thận

Pregabalin được thải trừ chủ yếu ở thận dưới dạng không đổi. Do sự thanh thải của pregabalin có liên quan trực tiếp và tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin, phải giảm liều ở bệnh nhân suy thận tùy theo độ thanh thải creatinin (ClCr), được chỉ ra trong Bảng 1 sau:

$$ClCr_{(mL/phút)} = \left[\frac{1,23 \times (140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{Creatinin huyết thanh } (\mu\text{mol/L})} \right] \times 0,85 \text{ cho bệnh nhân nữ}$$

Pregabalin được thải trừ hiệu quả từ huyết tương bằng thẩm phân máu (50% thuốc trong 4 giờ). Đối với những bệnh nhân được thẩm phân máu, liều pregabalin mỗi ngày nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận. Ngoài liều hàng ngày, cần phải dùng thêm liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ điều trị thẩm phân máu (xem Bảng 1).

Bảng 1: Hiệu chỉnh liều pregabalin dựa trên chức năng thận:

Độ thanh thải creatinin (ClCr) (mL/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày*		Số lần dùng
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	BID hoặc TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID hoặc TID
≥ 15 - < 30	25 – 50	150	1 lần/ngày hoặc BID
< 15	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ sung ngay sau điều trị thẩm phân máu (mg)			
	25	100	Liều duy nhất [†]

TID = 3 lần/ngày

BID = 2 lần/ngày

* Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) nên được chia theo số lần dùng như được chỉ định (mg/liều)

* Liều bổ sung là liều duy nhất.

Bệnh nhân suy gan

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy gan.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ dưới 12 tuổi và ở thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi) chưa được xác định. Những dữ liệu sẵn có gần đây được mô tả trong mục **Tác dụng không mong muốn của thuốc, Đặc tính dược lực và Đặc tính dược động** nhưng không thể đưa ra khuyến cáo về liều dùng.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

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

Cách dùng

Pregabalin có thể được dùng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Thuốc chỉ dùng đường uống.

5. Chống chỉ định

Chống chỉ định ở những bệnh nhân quá mẫn với pregabalin hoặc bất kì tá dược nào của thuốc.

6. 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 tăng cân trở lại do điều trị bằng pregabalin có thể cần điều chỉnh các thuốc làm hạ đường huyết.

Phản ứng quá mẫn

Đã có những báo cáo sau khi thuốc lưu hành về phản ứng quá mẫn, bao gồm những trường hợp phù mạch. Phải ngưng ngay pregabalin nếu triệu chứng của phù mạch xảy ra như sưng mắt, sưng miệng, hoặc sưng đường hô hấp trên.

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

Điều trị bằng pregabalin gây ra chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng sự xuất hiện của các chấn thương vô ý (ngã) ở những bệnh nhân cao tuổi. Đã có những báo cáo sau khi thuốc lưu hành về mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tâm thần. Do đó, bệnh nhân cần được khuyến cáo thận trọng khi vận động cho đến khi đã quen với các tác động tiềm ẩn của thuốc.

Ảnh hưởng đến thị giác

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, một tỷ lệ lớn hơn các bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin đã báo cáo nhìn mờ hơn những bệnh nhân sử dụng giả dược, điều này đã được giải quyết trong phần lớn các trường hợp tiếp tục sử dụng. Trong các nghiên cứu lâm sàng có thực hiện kiểm tra chức năng thị giác, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi thị giác ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin là lớn hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, tỷ lệ thay đổi cơ bản cao hơn ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Khi lưu hành thuốc trên thị trường, tác dụng không mong muốn trên thị giác đã được báo cáo, bao gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc những thay đổi khác về thị lực, nhiều trường hợp là thoáng qua. Ngưng sử dụng pregabalin có thể giúp phục hồi hoặc cải thiện những triệu chứng thị lực này.

Suy thận

Những trường hợp suy thận đã được báo cáo và trong một số trường hợp việc ngưng điều trị pregabalin đã cho thấy sự phục hồi của tác dụng không mong muốn này.

Ngưng những thuốc chống động kinh dùng đồng thời

Không có dữ liệu đầy đủ về việc ngưng các thuốc chống động kinh sử dụng đồng thời, khi việc kiểm soát được cơn co giật với pregabalin trong liệu pháp bổ sung đã đạt được, sau đó thực hiện liệu pháp đơn trị liệu bằng pregabalin.

Triệu chứng ngưng thuốc

Sau khi ngưng điều trị ngắn hạn và dài hạn bằng pregabalin, các triệu chứng ngưng thuốc đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân. Các triệu chứng sau đã được nhắc đến: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt, có phụ thuộc vào thể chất. Bệnh nhân phải được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

Các cơn co giật bao gồm động kinh trạng thái và co giật mạn tính lớn, có thể xảy ra trong khi sử dụng pregabalin hoặc thời gian ngắn sau khi ngưng sử dụng pregabalin.

Liên quan đến ngưng pregabalin khi điều trị dài hạn, các dữ liệu cho thấy rằng tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng ngưng thuốc có liên quan đến liều.

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành về suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân sử dụng pregabalin. Những phản ứng này phần lớn được nhận thấy ở những bệnh nhân lớn tuổi có tổn thương tim mạch trong khi điều trị bằng pregabalin cho chỉ định đau thần kinh. Pregabalin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Ngưng sử dụng pregabalin có thể giải quyết được ảnh hưởng này.

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

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

Suy nghĩ và hành vi tự sát

Suy nghĩ và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh trong một vài chỉ định. Một phân tích tổng hợp những nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược của thuốc chống động kinh cũng đã cho thấy có nguy cơ tăng nhẹ suy nghĩ và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết và những dữ liệu sẵn có không thể loại trừ được khả năng tăng nguy cơ là do pregabalin. Do đó, bệnh nhân phải được theo dõi các dấu hiệu của suy nghĩ và hành vi tự sát và điều trị thích hợp nên được xem xét. Những bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) phải được khuyến cáo tìm kiếm tư vấn y khoa khi dấu hiệu của suy nghĩ và hành vi tự sát xuất hiện.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

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

Khả năng lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc

Các trường hợp lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc đã được báo cáo. Thận trọng khi kê đơn thuốc ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc và những bệnh nhân này phải được theo dõi những triệu chứng của lạm dụng hoặc phụ thuộc pregabalin (phát triển dung nạp, tăng liều, hành vi tìm thuốc đã được báo cáo).

Bệnh não

Những trường hợp bệnh não đã được báo cáo, phần lớn ở những bệnh nhân có những bệnh lý có sẵn có thể dẫn đến bệnh não.

Sử dụng ở trẻ em

An toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ em chưa được thiết lập.

Trong các nghiên cứu mà pregabalin (50 đến 500 mg/kg) được sử dụng đường uống ở chuột còn nhỏ từ sớm ở giai đoạn đầu sau sinh (7 ngày sau sinh) thông qua sự trưởng thành tinh dục, các bất thường thần kinh (thiếu hụt trong học tập và trí nhớ, thay đổi hoạt động vận động, giảm phản ứng giật mình thính giác và thói quen) và suy giảm sinh sản (chậm sự trưởng thành tinh dục và giảm khả năng sinh sản ở con đực và con cái) đã được ghi nhận ở những liều ≥ 50 mg/kg. Những thay đổi thần kinh về giật mình do âm thanh tồn tại ở các liều ≥ 250 mg/kg và hoạt động vận động và hiệu suất mê cung nước ở những liều ≥ 500 mg/kg ở những động vật được kiểm tra sau khi ngưng dùng thuốc và, do đó, được xem là đại diện cho những ảnh hưởng dài hạn. Liều ảnh hưởng thấp đến sự phát triển độc tính thần kinh và suy giảm sinh sản ở chuột vị thành niên (50 mg/kg) liên quan đến sự phơi nhiễm pregabalin huyết tương (AUC) khoảng bằng sự phơi nhiễm ở người ở liều tối đa được khuyến cáo 600 mg/ngày. Liều không ảnh hưởng chưa được thiết lập.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có khả năng mang thai/tránh thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong khi điều trị.

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

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

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

Các dị tật bẩm sinh nặng

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu trên 2700 trường hợp mang thai sử dụng pregabalin trong ba tháng đầu cho thấy tỷ lệ mắc cao hơn các dị tật bẩm sinh nặng (MCM) trong nhóm trẻ em (sống hoặc chết) phơi nhiễm với pregabalin so với nhóm dân số không phơi nhiễm (5,9% so với 4,1%).

Nguy cơ mắc MCM của nhóm trẻ em phơi nhiễm với pregabalin trong ba tháng đầu cao hơn một chút so với nhóm không phơi nhiễm (tỷ lệ hiện tại đã được điều chỉnh và khoảng tin cậy 95%: 1,14 (0,96-1,35)) và so với nhóm dân số phơi nhiễm với lamotrigin (1,29 (1,01-1,65)) hoặc duloxetine (1,39 (1,07-1,82)).

Các phân tích về dị tật cụ thể cho thấy nguy cơ cao hơn đối với dị tật hệ thần kinh, mắt, khe hở xương hàm, dị dạng tiết niệu và dị tật sinh dục, nhưng số lượng rất nhỏ và ước tính không chính xác.

Không nên dùng pregabalin trong thời kỳ mang thai trừ khi thật cần thiết (nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Pregabalin được bài tiết vào sữa người. Chưa biết ảnh hưởng của pregabalin đến trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Quyết định nên ngừng cho con bú hoặc ngừng sử dụng pregabalin nên được tính đến lợi ích cho con bú và lợi ích điều trị ở người mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cái đã cho thấy những ảnh hưởng xấu đến sinh sản. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột đực đã cho thấy những ảnh hưởng xấu đến sinh sản và phát triển. Sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết.

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

Pregabalin có thể gây chóng mặt, buồn ngủ hoặc giảm tập trung. Không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia các hoạt động có thể nguy hiểm cho đến khi biết rõ thuốc ảnh hưởng như thế nào đến khả năng thực hiện các hoạt động này.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương tác

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

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

Theo đó, các nghiên cứu *in vivo* không quan sát thấy tương tác dược động học có liên quan về mặt lâm sàng giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon hoặc ethanol. Phân tích dược động học trên quần thể chỉ ra rằng thuốc chống đái tháo đường uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabin và topiramate không có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với sự thanh thải pregabalin.

Uống thuốc tránh thai, norethisteron và/hoặc ethinyl oestradiol

Dùng đồng thời pregabalin với thuốc tránh thai norethisteron và/hoặc ethinyl oestradiol không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của một trong hai chất.

Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương

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

Theo kinh nghiệm sau khi lưu hành, có báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở bệnh nhân dùng pregabalin và opioid và/hoặc các sản phẩm thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS) khác. Pregabalin dường như là làm tăng việc suy giảm chức năng nhận thức và chức năng vận động do oxycodon gây ra.

Tương tác và người cao tuổi

Không có nghiên cứu tương tác dược lực học cụ thể nào được thực hiện ở những người tình nguyện cao tuổi. Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người trưởng thành.

Tương kỵ

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

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Chương trình lâm sàng pregabalin liên quan đến hơn 8900 bệnh nhân tiếp xúc với pregabalin, trong đó hơn 5600 là các thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược. Hầu hết các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất là chóng mặt và buồn ngủ. Các tác dụng không mong muốn thường nhẹ đến trung bình về mức độ. Trong tất cả các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ ngưng sử dụng do các tác dụng không mong muốn là 12% đối với những

bệnh nhân sử dụng pregabalin và 5% đối với những bệnh nhân sử dụng giả dược. Tác dụng không mong muốn phổ biến nhất dẫn đến việc ngưng sử dụng từ nhóm được điều trị bằng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Trong bảng 2 bên dưới tất cả các tác dụng không mong muốn, xảy ra với tỷ lệ lớn hơn giả dược và trên nhiều hơn 1 bệnh nhân, được liệt kê theo nhóm và tần suất (rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$); rất hiếm gặp ($< 1/10000$); chưa được biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn)).

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

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê cũng có thể liên quan đến các bệnh tim ẩn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương cột sống tỷ lệ các tác dụng không mong muốn chung, các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là buồn ngủ tăng.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi lưu hành cũng được liệt kê bằng chữ in nghiêng trong bảng bên dưới.

Các tác dụng không mong muốn của pregabalin

Hệ cơ quan	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	<i>Quá mẫn</i>
Hiếm gặp	<i>Phù mạch, phản ứng dị ứng</i>
Rối loạn chuyển hoá và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng sự thèm ăn
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	Tâm trạng hưng phấn, bối rối, khó chịu, mất phương hướng, mất ngủ, ham muốn tình dục giảm
Ít gặp	Áo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng phấn khởi, <i>hung hăng</i> , thay đổi tâm trạng, mất nhân cách, khó tìm từ ngữ, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, thiếu cực khoái, lãnh đạm
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, phối hợp bất thường, run, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, dị cảm, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, hôn mê
Ít gặp	Ngất, ngẫn ngờ, co cơ, <i>mất ý thức</i> , tăng tâm thần vận động, loạn động, chóng mặt tư thế, run khi vận động hữu ý, run giật nhãn cầu, rối loạn nhận

	thức, <i>suy giảm tinh thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, hạ thân nhiệt, tăng cảm giác, cảm giác nóng rát, loạn vị giác, <i>khó ở</i>
Hiếm	Co giật, loạn khứu giác, giảm chức năng vận động, chứng khó viết
Rối loạn mắt	
Thường gặp	Nhìn mờ, song thị
Ít gặp	Mất thị lực ngoại biên, rối loạn thị giác, sung mắt, khiếm khuyết trường thị giác, thị lực giảm, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt
Hiếm gặp	Mất thị lực, viêm giác mạc, nhìn dao động, thay đổi nhận thức độ sâu thị giác, giật đồng tử, lác mắt, độ sáng thị giác
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Tăng thính
Rối loạn tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ một, nhịp xoang chậm, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>Kéo dài khoảng QT</i> , nhịp xoang nhanh, rối loạn nhịp xoang
Rối loạn mạch máu	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, đở bưng, lạnh ngoại vi
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	<i>Phù phổi</i> , nghẹt họng
Chưa biết	Suy hô hấp
Rối loạn tiêu hoá	
Thường gặp	Nôn, buồn nôn, táo bón, <i>tiêu chảy</i> , đầy hơi, trướng bụng, khô miệng
Ít gặp	Trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác ở miệng
Hiếm	Cổ trướng, viêm tụy, <i>lưỡi sưng</i> , khó nuốt
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Tăng các enzym gan*
Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Ban sẩn, nổi mề đay, tăng tiết mồ hôi, <i>ngứa</i>
Hiếm gặp	<i>Hội chứng Steven Johnson</i> , mồ hôi lạnh
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Co thắt cơ, đau khớp, đau lưng, đau chân tay, co thắt cổ tử cung
Ít gặp	Sung khớp, đau cơ, co giật cơ, đau cổ, cứng cơ
Hiếm	Tiêu cơ vân
Rối loạn thận và tiết niệu	
Ít gặp	Tiểu không tự chủ, khó tiểu
Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, <i>bí tiểu</i>
Rối loạn hệ sinh sản và tuyến vú	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn chức năng tình dục, xuất tinh chậm, đau bụng kinh, đau vú

Hiếm gặp	Vô kinh, vú tiết dịch, ngực nở, <i>vú to ở nam giới</i>
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
Thường gặp	Phù ngoại biên, phù, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say, cảm giác bất thường, mệt mỏi
Ít gặp	Phù toàn thân, <i>phù mắt</i> , tức ngực, đau, sốt, khát, ớn lạnh, suy nhược
Cận lâm sàng	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Creatin phosphokinase máu tăng, alanin aminotransferase tăng, aspartat aminotransferase tăng, glucose máu tăng, số lượng tiểu cầu giảm, creatinin máu tăng, kali máu tăng, giảm cân
Hiếm gặp	Số lượng bạch cầu tăng

*Alanin aminotransferase tăng (ALT) và aspartat aminotransferase tăng (AST).

Sau khi ngưng điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin các triệu chứng ngưng thuốc đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các phản ứng sau đã được đề cập: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, hồi hộp, trầm cảm, đau, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt, gợi ý sự phụ thuộc về thể chất. Bệnh nhân nên được khuyến cáo về vấn đề này khi bắt đầu điều trị.

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

Trẻ em

Thông tin an toàn của pregabalin được quan sát trong năm nghiên cứu ở trẻ em co giật cục bộ có hoặc không có cơn toàn thể hoá thứ phát (nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trong 12 tuần ở bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, n = 295; nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trong 14 ngày ở bệnh nhân 1 từ tháng tuổi đến dưới 4 tuổi, n = 175; nghiên cứu được động học và khả năng dung nạp, n = 65; và hai nghiên cứu nhân mô 1 năm theo dõi về các nghiên cứu an toàn, n = 54 và n = 431) tương tự với nghiên cứu được quan sát trong các nghiên cứu ở các bệnh nhân trưởng thành động kinh. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu kéo dài 12 tuần khi điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng. Các tác dụng không mong muốn phổ biến nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu 14 ngày với điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt.

11. Quá liều và cách xử trí

Trong kinh nghiệm sau khi lưu hành, các tác dụng không mong muốn được báo cáo phổ biến nhất được ghi nhận khi sử dụng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, tình trạng nhầm lẫn, kích động và bồn chồn.

Trong các trường hợp hiếm, hôn mê đã được báo cáo.

Điều trị quá liều pregabalin nên bao gồm các điều trị hỗ trợ chung và có thể bao gồm thẩm phân nếu cần.

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh, các thuốc chống động kinh khác.

Mã ATC: N03AX16

Cơ chế tác dụng

Pregabalin liên kết với một tiểu đơn vị phụ (protein $\alpha 2\text{-}\delta$) của các kênh calci bị kiểm soát điện áp trong hệ thống thần kinh trung ương.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Đau thần kinh

Hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm đối với bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây thần kinh do herpes và chấn thương tủy sống. Hiệu quả chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 10 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong tối đa 13 tuần với liều lượng hai lần một ngày (BID) và tối đa 8 tuần với liều lượng ba lần một ngày (TID). Nhìn chung, hồ sơ an toàn và hiệu quả đối với chế độ dùng thuốc BID và TID là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài tới 12 tuần đối với cả chứng đau thần kinh ngoại vi và trung ương, cơn đau giảm rõ rệt ở Tuần 1 và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về chứng đau thần kinh ngoại vi, 35% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược đã cải thiện 50% điểm đau. Đối với những bệnh nhân không bị buồn ngủ, sự cải thiện như vậy đã được quan sát thấy ở 33% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Đối với những bệnh nhân bị buồn ngủ, tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về đau thần kinh trung ương, 22% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 7% bệnh nhân dùng giả dược đã cải thiện 50% về điểm đau.

Động kinh

Điều trị bổ sung

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 3 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát kéo dài 12 tuần với liều BID hoặc TID. Nhìn chung, hồ sơ an toàn và hiệu quả đối với chế độ dùng thuốc BID và TID là tương tự nhau.

Giảm tần suất co giật đã được quan sát thấy trong Tuần 1.

13. Đặc tính dược động học

Dược động học ở giai đoạn ổn định của pregabalin là tương tự ở những tình nguyện viên khoẻ mạnh, những bệnh nhân động kinh sử dụng các thuốc chống động kinh và những bệnh nhân đau mạn tính.

Hấp thu

Pregabalin được hấp thu nhanh khi sử dụng lúc đói, với nồng độ đỉnh huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng một liều đơn độc hoặc nhiều liều. Sinh khả dụng đường uống của pregabalin được ước tính vào khoảng $\geq 90\%$ và không phụ thuộc vào liều. Sau khi sử dụng lặp lại, giai đoạn ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Tỷ lệ hấp thu pregabalin giảm khi sử dụng với thức ăn dẫn đến giảm C_{max} khoảng 25 - 30% và làm chậm t_{max} đến khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, sử dụng pregabalin với thức ăn không ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng đến sự hấp thu của pregabalin.

Phân bố

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin đã được chứng minh qua được hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột và khỉ. Pregabalin đã được chứng minh qua được hàng rào nhau thai ở chuột và hiện diện trong sữa ở chuột. Ở người, thể tích phân bố của pregabalin sau khi sử dụng đường uống là khoảng 0,56 L/kg. Pregabalin không gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hoá

Pregabalin trải qua quá trình chuyển hoá không đáng kể ở người. Sau một liều pregabalin được đánh dấu phóng xạ, khoảng 98% hoạt tính phóng xạ được phục hồi trong nước tiểu là dạng pregabalin không đổi. Dẫn xuất N-methyl hóa của pregabalin, chất chuyển hoá chủ yếu

của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm khoảng 0,9% liều. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu để phân biệt đồng phân pregabalin S-enantiomer với R-enantiomer.

Thải trừ

Pregabalin bị thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu bởi sự đào thải ở thận dưới dạng thuốc không thay đổi.

Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Sự thanh thải pregabalin huyết tương và sự thanh thải thận là tỷ lệ trực tiếp với sự thanh thải creatinin.

Điều chỉnh liều ở những bệnh nhân giảm chức năng thận hoặc đang được phẫn phân máu là cần thiết.

Tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều được khuyến cáo mỗi ngày. Biến đổi dược động học giữa các đối tượng của pregabalin là thấp (< 20%). Dược động học đa liều được dự đoán từ dữ liệu đơn liều. Do đó, không cần theo dõi thường quy nồng độ huyết tương của pregabalin.

Giới tính

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy giới tính không ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng đối với nồng độ huyết tương của pregabalin.

Suy thận

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ trực tiếp với độ thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được đào thải hiệu quả khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu (sau 4 giờ thẩm phân nồng độ huyết tương của pregabalin giảm khoảng 50%). Do đào thải ở thận là con đường đào thải chủ yếu, giảm liều ở những bệnh nhân suy thận và bổ sung liều sau khi thẩm phân là cần thiết (xem Bảng 1 mục **Liều dùng – Cách dùng**).

Suy gan

Không có các nghiên cứu dược động học cụ thể được thực hiện ở những bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Do pregabalin không được chuyển hoá đáng kể và được đào thải chủ yếu ở dạng không đổi trong nước tiểu, suy giảm chức năng thận không được cho là thay đổi đáng kể nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Trẻ em

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

Sau khi sử dụng pregabalin dạng đường uống ở những bệnh nhân trẻ em lúc đói, nhìn chung, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là tương tự giữa các nhóm tuổi sau 0,5 đến 2 giờ sau khi sử dụng.

Các thông số C_{max} và AUC của pregabalin tăng tuyến tính khi tăng liều trong mỗi nhóm tuổi. AUC là thấp hơn 30% ở trẻ em dưới 30 kg do khối lượng cơ thể tăng đã điều chỉnh độ thanh thải 43% cho những bệnh nhân này so với bệnh nhân nặng ≥ 30 kg.

Thời gian bán thải cuối của pregabalin trung bình khoảng 3 đến 4 giờ ở trẻ em đến 6 tuổi và 4 đến 6 giờ ở những trẻ từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích dược động học dân số đã chứng minh sự thanh thải creatinin là một đồng tham số quan trọng đối với sự thanh thải pregabalin đường uống, khối lượng cơ thể là một đồng tham số của thể tích phân bố pregabalin, và những mối quan hệ này là tương tự ở trẻ em và bệnh nhân trưởng thành. Dược động học của pregabalin ở những bệnh nhân nhỏ hơn 3 tháng tuổi

chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi (lớn hơn 65 tuổi)

Sự thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi tăng. Sự thanh thải pregabalin đường uống giảm tương ứng với sự giảm độ thanh thải creatinin liên quan khi tuổi tăng. Giảm liều pregabalin có thể cần ở những bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận

Phụ nữ cho con bú

Được động học của pregabalin 150 mg được sử dụng mỗi 12 giờ (300 mg liều mỗi ngày) được đánh giá ở 10 phụ nữ đang cho con bú sau ít nhất 12 tuần sau sinh. Cho con bú gần như không ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được tiết vào sữa với nồng độ trung bình ở giai đoạn ổn định khoảng 76% so với nồng độ trong huyết tương người mẹ. Liều cho trẻ em được ước tính từ sữa (sử dụng lượng sữa trung bình 150 mL/kg/ngày) ở người mẹ sử dụng 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày, tương ứng. Các liều được ước tính là khoảng 7% liều tổng cộng mỗi ngày ở người mẹ dựa theo mg/kg.

14. **Quy cách đóng gói:** Hộp 3 vỉ x 10 viên.

15. **Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc**

Bảo quản: Ở nhiệt độ không quá 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn: TCCS.

16. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc**

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa – 403 115, Ấn Độ.

