

Rx Thuốc này, chỉ dùng theo đơn thuốc

Prenadol 75 mg

Prenadol 150 mg

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Prenudol 75 mg

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 75 mg

Thành phần tá được: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, talc, vỏ nang gelatin (Titanium dioxide (E171), Gelatin).

Prenudol 150 mg

Thành phần hoạt chất: Pregabalin 150 mg

Thành phần tá dược: Lactose monohydrat, tinh bột ngô, talc, vỏ nang gelatin (Titanium dioxide (E171), Gelatin).

Viên nang cứng.

Mô tả:

Prenudol 75 mg: Viên nang cứng số 4, màu trắng, bên trong chứa bột trơn màu trắng đến trắng ngà.

Prenudol 150 mg: Viên nang cứng số 2, màu trắng, bên trong chứa bột trơn màu trắng đến trắng ngà.

- Đau thần kinh: Prenudol được chỉ định điều trị đau thần kinh ngoại biên và trung ương ở người lớn.

- Động kinh: Prenudol được chỉ định điều trị hỗ trợ cơn động kinh cục bộ, có hoặc không kèm theo cơn động kinh thứ phát ở người lớn.

- Rối loạn lo âu lan toả: Prenadol được chỉ định điều trị rối loạn lo âu lan toả (GAD) ở người lớn.

Liều dùng

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

- *Đau thần kinh*: Điều trị bằng pregabalin có thể được khởi đầu với liều 150 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300mg/ngày sau khoảng thời gian 3 - 7 ngày, và nếu cần, có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau khoảng một tuần điều trị thêm.

- *Động kinh*: Điều trị bằng pregabalin có thể được khởi đầu với liều 150 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau 1 tuần, có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau một tuần điều trị thêm.

- *Rối loạn lo âu lan tỏa*: Liều dùng từ 150 đến 600 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Cần đánh giá lại nhu cầu điều trị thường xuyên.

Điều trị bằng pregabalin có thể khởi đầu với liều 150 mg/ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau 1 tuần. Tuần sau đó, có thể tăng liều lên 450 mg/ngày. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau một tuần điều trị thêm.

- *Ngừng sử dụng pregabalin*: Theo thực hành lâm sàng hiện nay, nếu phải ngừng pregabalin nên giảm liều dần dần, tối thiểu là 1 tuần, đối với tất cả các chỉ định dùng thuốc.

- *Bệnh nhân suy thận*

Pregabalin được thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi. Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine (giảm liều trên các bệnh nhân tổn thương chức năng thận phải tùy theo từng cá nhân và theo hệ số thanh thải creatinine (CLcr), được trình bày trong bảng 1 sử dụng công thức sau:

$$CL_{cr}(\text{ml/phút}) = \left(\frac{1.23 \times [(140 - \text{tuổi (năm)}) \times \text{cân nặng (kg)}]}{\text{Creatinin huyết thanh (micromol/l)}} \right) (\times 0.85 \text{ đối với phụ nữ})$$

Pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương nhờ thẩm tách máu (50% thuốc trong 4 giờ). Với các bệnh nhân đang làm thẩm tách máu, liều hàng ngày của pregabalin cần được điều chỉnh tùy theo chức năng thận. Bên cạnh liều dùng hàng ngày, nên dùng liều bổ trợ ngay sau mỗi 4 giờ thẩm tách máu (xem Bảng 1).

Bảng 1. Điều chỉnh liều pregabalin dựa trên chức năng thận

Độ thanh thải creatinin (CLcr) (mL/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày*		Chế độ trị liệu
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	Chia hai hoặc ba lần/ngày
≥ 30 - < 60	75	300	Chia hai hoặc ba lần/ngày
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	Chia một hoặc hai lần/ngày
< 15	25	75	Dùng một lần/ngày
Liều bổ trợ sau thẩm tách máu (mg)			
	25	100	Một liều đơn +

*Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) cần chia như được chỉ định bởi chế độ liều mg/liều

+ Liều bổ trợ là liều đơn bổ sung.

Trong các trường hợp liều sử dụng ít hơn một đơn vị chia liều 75 mg, nên chuyển sang thuốc Pregabalin có dạng bào chế và hàm lượng phù hợp như viên nang cứng 25 mg, 50 mg.

- *Suy gan*: Không cần điều chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan.

- *Trẻ em và thanh thiếu niên:* Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên (12-17 tuổi) chưa được xác định. Không dùng thuốc cho trẻ em và thanh thiếu niên.

- *Người cao tuổi:* Bệnh nhân cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận giảm.

Cách dùng:

Prenudol chỉ dùng bằng đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

5. Chống chỉ định

- Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc với bất kỳ 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 nay, một số bệnh nhân đái tháo đường bị tăng cân khi dùng pregabalin cần phải điều chỉnh việc dùng các thuốc hạ đường huyết.

Phản ứng quá mẫn

Sau khi đưa thuốc ra thị trường đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn, bao gồm phù mạch. Cần ngưng sử dụng pregabalin ngay nếu có các triệu chứng phù mạch, như phù mắt, phù đường hô hấp trên hoặc phù quanh miệng.

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

Điều trị bằng pregabalin thường xảy ra chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các triệu chứng chóng mặt và buồn ngủ.

Sau khi lưu hành thuốc đã có báo cáo các tai nạn chấn thương (ngã) do mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần ở người cao tuổi. Do đó, bệnh nhân phải được chỉ dẫn cần thận trọng cho đến khi quen với các ảnh hưởng có thể của thuốc.

Các ảnh hưởng liên quan đến thị lực

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 và triệu chứng này giảm khi tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành thử nghiệm nhãn khoa, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi thị trường ở các bệnh nhân được điều trị với pregabalin là lớn hơn so với giả dược, tỷ lệ thay đổi khi soi đáy mắt là lớn hơn ở bệnh nhân được điều trị với giả dược.

Các phản ứng bất lợi về thị lực cũng đã được báo cáo, bao gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc thay đổi thị lực, đa số là thoáng qua. Ngưng thuốc có thể làm hồi phục hoặc cải thiện các triệu chứng thị lực này.

Suy thận

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo và trong một số trường hợp ngừng pregabalin đã cho thấy tái phục hồi phản ứng bất lợi này.

Ngưng kết hợp với các thuốc chống động kinh khác

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

Triệu chứng sau khi ngưng thuốc

Các dấu hiệu sau khi ngưng thuốc trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Những dấu hiệu được nhắc đến gồm: Mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, ý nghĩ tự sát, đau, co giật, đồ mồ hôi và chóng

mặt. Việc xuất hiện các dấu hiệu sau khi ngưng dùng pregabalin cho thấy tình trạng lệ thuộc thuốc (xem mục “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Bệnh nhân cần được thông báo về những dấu hiệu này khi bắt đầu điều trị. Nếu phải ngừng điều trị bằng pregabalin thì nên giảm liều dần dần trong ít nhất 1 tuần đối với bất kỳ chỉ định nào (xem mục “Cách dùng, liều dùng”).

Co giật, bao gồm trạng thái động kinh và co giật nặng, có thể xảy ra trong quá trình sử dụng pregabalin hoặc ngay sau khi ngưng pregabalin.

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

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo về tình trạng suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân điều trị với pregabalin. Chủ yếu gặp ở bệnh nhân cao tuổi bị tổn thương tim mạch trong quá trình điều trị bằng pregabalin cho chỉ định đau thần kinh. Ở những bệnh nhân này pregabalin nên được sử dụng thận trọng. Ngưng dùng pregabalin có thể cải thiện được tình trạng này.

Điều trị 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 xảy ra các tác dụng không mong muốn chung, các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là tình trạng buồn ngủ tăng lên. Điều này có thể là tác dụng phụ do dùng đồng thời các thuốc (ví dụ: thuốc chống co thắt). Vì vậy nên cân nhắc khi kê đơn pregabalin trong tình trạng này.

Suy hô hấp

Đã có báo cáo về suy hô hấp nặng với pregabalin. Người già, bệnh nhân suy giảm chức năng hô hấp, người mắc các bệnh về hô hấp hoặc thần kinh, người bị tổn thương thận hoặc dùng đồng thời các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác sẽ có nguy cơ gặp tác dụng không mong muốn này cao hơn. Cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Ý nghĩ và hành vi tự sát

Đã có báo cáo về ý nghĩ và hành vi tự sát ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh. Các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược cho thấy tăng nguy cơ có ý nghĩ và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ. Đã quan sát thấy các trường hợp có ý nghĩ và hành vi tự sát ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin sau khi đưa thuốc ra thị trường (xem mục “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng phương pháp nghiên cứu tự kiểm soát (so sánh thời gian điều trị với thời gian không điều trị của một cá nhân) cho thấy bằng chứng về tăng nguy cơ khởi phát hành vi tự sát và tử vong do tự sát ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin.

Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn về các dấu hiệu của ý nghĩ hoặc hành vi tự sát. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự sát, nên cân nhắc điều trị thích hợp. Cần cân nhắc ngừng điều trị bằng pregabalin trong trường hợp bệnh nhân có ý nghĩ và hành vi tự sát.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

Có báo cáo về các nguy cơ liên quan đến suy giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (ví dụ: tắc ruột, liệt ruột, táo bón) khi dùng pregabalin với các thuốc có khả năng gây táo bón, ví dụ nhóm giảm đau opioid. Khi dùng phối hợp pregabalin và opioid nên xem xét các biện pháp ngăn ngừa táo bón (đặc biệt ở bệnh nhân nữ và người già).

Sử dụng đồng thời với opioid

Cần thận trọng khi dùng đồng thời pregabalin với opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu bệnh chứng cho thấy dùng đồng thời pregabalin với opioid có nguy cơ tử vong cao hơn so với dùng opioid đơn trị liệu. Nguy cơ này được quan sát thấy ở liều thấp pregabalin (< 300 mg) và có nguy cơ cao hơn ở liều cao pregabalin (> 300 mg).

Sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc

Pregabalin có thể gây ra tình trạng lệ thuộc thuốc, xảy ra ở liều điều trị. Đã có báo cáo về các trường hợp dùng thuốc sai và lạm dụng thuốc. Bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ cao dùng sai, lạm dụng và lệ thuộc pregabalin, pregabalin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn pregabalin, cần đánh giá cẩn thận bệnh nhân để tìm hiểu về tiền sử dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc.

Bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin nên được theo dõi các dấu hiệu của dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc pregabalin như biểu hiện tăng dung nạp thuốc, tăng liều thuốc và hành vi tìm kiếm thuốc.

Bệnh não

Đã có báo cáo về các trường hợp bệnh não, hầu hết ở những bệnh nhân có bệnh lý tiềm ẩn có thể gây ra bệnh não.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Sử dụng prenudol trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể gây ra các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở thai nhi. Không nên sử dụng pregabalin khi đang mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ rõ ràng và lớn hơn rủi ro có thể xảy ra cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị (xem mục “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”).

Phản ứng da nghiêm trọng (SCAR)

Pregabalin hiếm khi gây ra tác dụng không mong muốn nghiêm trọng trên da (SCAR). (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. Cần thông báo cho bệnh nhân theo dõi các dấu hiệu, triệu chứng trên da. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý nên ngưng dùng pregabalin ngay và cân nhắc sử dụng thuốc khác thay thế.

Không dung nạp Lactose

Viên nang cứng prenudol có chứa lactose monohydrat. Bệnh nhân có bệnh lý di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, Thiếu enzym lactase Lapp hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ

Phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị bằng pregabalin (xem mục “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây độc trên khả năng sinh sản.

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

Các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng

Từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu của hơn 2700 ca mang thai tiếp xúc với pregabalin trong ba tháng đầu của thai kỳ cho thấy tỷ lệ mắc các dị tật bẩm sinh (MCM) cao hơn ở nhóm trẻ em (sống hoặc chết lưu) tiếp xúc với pregabalin so với nhóm không tiếp xúc (5,9% so với 4,1%).

Nguy cơ mắc các dị tật bẩm sinh ở nhóm trẻ em tiếp xúc với pregabalin trong ba tháng đầu cao hơn so với nhóm không tiếp xúc (tỷ lệ lưu hành đã điều chỉnh và khoảng tin cậy 95%: 1,14 (0,96-1,35)) và so với nhóm tiếp xúc với lamotrigine (1,29 (1,01– 1,65)) hoặc duloxetine (1,39 (1,07– 1,82)).

Các phân tích cụ thể cho thấy nguy cơ cao xảy ra dị tật ở hệ thần kinh, mắt, sứt môi và khe hở hàm ếch, tiết niệu và sinh dục, nhưng số lượng xảy ra ít và không thể ước tính chính xác.

Không nên sử dụng prenudol khi đang mang thai trừ khi thực sự cần thiết (lợi ích mang lại cho người mẹ rõ ràng và lớn hơn rủi ro có thể xảy ra cho thai nhi).

Phụ nữ con bú

Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ. Do tính an toàn của pregabalin ở trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ chưa được biết. Nên không khuyến cáo nuôi con bằng sữa mẹ khi đang điều trị bằng pregabalin. Khi quyết định nên ngưng nuôi con bằng sữa mẹ hay ngưng điều trị bằng pregabalin thì cần cân nhắc giữa lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích khi điều trị bằng thuốc này đối với người mẹ.

Khả năng sinh sản

Không có dữ liệu lâm sàng về tác dụng của pregabalin trên khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tác động của pregabalin lên khả năng vận động của tinh trùng, các đối tượng nam giới khỏe mạnh được cho dùng pregabalin với liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị, không có ảnh hưởng gì đến khả năng vận động của tinh trùng.

Nghiên cứu ở chuột đực và chuột cái cho thấy có ảnh hưởng bất lợi đến khả năng sinh sản và phát triển. Chưa rõ mối liên quan lâm sàng của những phát hiện này.

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

Prenudol có thể ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Prenudol có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, do vậy có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Do đó, bệnh nhân được khuyến không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động mạo hiểm khác cho đến khi xác định được thuốc có ảnh hưởng đến việc thực hiện các hoạt động này không.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Tương Tác của thuốc

Do pregabalin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng chưa chuyển hoá, lượng thuốc chuyển hoá không đáng kể (ít hơn 2% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc trong ống nghiệm, và không gắn kết với protein huyết tương nên pregabalin không tạo ra tương tác hoặc bị tương tác dược động học.

Nghiên cứu in vivo và đối tượng phân tích dược động học

Theo đó, các nghiên cứu in vivo không quan sát thấy tương tác dược động học lâm sàng giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepine, axit valproic, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hay ethanol. Đánh giá dược động học cho thấy các thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến thanh thải pregabalin.

Thuốc tránh thai đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl estradiol

Dùng chung pregabalin với thuốc tránh thai đường uống norethisterone và/hoặc ethinyl estradiol không ảnh hưởng đến sự ổn định về dược động học của cả 2 loại thuốc.

Các thuốc tác động lên hệ thần kinh trung ương

Pregabalin có thể làm tăng tác dụng của ethanol và lorazepam. Có báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở bệnh nhân dùng pregabalin và opioid và/hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác. Sự có mặt của pregabalin làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động gây ra bởi oxycodone.

Tương tác và người lớn tuổi

Không có nghiên cứu tương tác dược lực học đặc hiệu nào được tiến hành trên bệnh nhân cao tuổi tình nguyện. Nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người trưởng thành.

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.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Nghiên cứu lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 8.900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó trên 5.600 người tham gia thử nghiệm mù đôi có đối chứng với giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được báo cáo gồm chóng mặt và buồn ngủ, các tác dụng không mong muốn thường ở mức độ nhẹ đến vừa. Trong tất cả các nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ ngừng thuốc do tác dụng không mong muốn là 12% với các bệnh nhân dùng pregabalin và 5% với các bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn chủ yếu dẫn đến ngừng điều trị bằng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Trong bảng 2 dưới đây tất cả các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo phân loại và tần suất (rất thường gặp ($ADR \geq 1/10$); thường gặp ($1/100 \leq ADR < 1/10$); ít gặp ($1/1.000 \leq ADR < 1/100$); hiếm gặp ($1/10.000 \leq ADR < 1/1.000$); rất hiếm gặp ($ADR < 1/10.000$), không xác định (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Các tác dụng không mong muốn có thể liên quan đến các bệnh chưa xác định được và/hoặc các thuốc dùng phối hợp khác.

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 hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là tình trạng buồn ngủ tăng lên.

Các phản ứng bất lợi bổ sung sau khi lưu hành thuốc được in nghiêng trong bảng bên dưới.

Bảng 2. Phản ứng có hại của thuốc pregabalin

Hệ thống Cơ quan	Phân loại Phản ứng có hại của thuốc
Nhiễm khuẩn	
Thường gặp	Viêm mũi hầu
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Ít gặp	Giảm bạch cầu hạt 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 hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	Tăng cảm giác ngon miệng
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết
Rối loạn về tâm thần	
Thường gặp	Hưng cảm, lú lẫn, cáu kỉnh, giảm ham muốn tình dục, rối loạn định hướng, mất ngủ
Ít gặp	Áo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, hưng cảm, <i>hung hăng</i> , tính khí thất thường, mất nhân cách, khó diễn đạt bằng lời nói, mộng mị, tăng ham muốn tình dục, chứng vô cảm, thờ ơ
Hiếm gặp	Mất kiểm chế, hành vi tự sát, ý nghĩ tự sát
Không xác định	Lệ thuộc thuốc

Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu
Thường gặp	Mất điều hòa, điều phối bất thường, run, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, mất tập trung, dị cảm, giảm xúc giác, an thần, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm
Ít gặp	Ngất, sững sờ, rung giật cơ, <i>mất ý thức</i> , tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run có chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, <i>sa sút tâm thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng xúc giác, cảm giác nóng rát, mất sức, <i>khó chịu</i>
Hiếm gặp	<i>Co giật</i> , rối loạn khứu giác, giảm vận động, chứng khó đọc, bệnh Parkinson.
Rối loạn về mắt	
Thường gặp	Nhìn mờ, nhìn đôi
Ít gặp	Mất thị lực ngoại biên, rối loạn thị lực, sung mắt, giảm thị trường, giảm thị lực, đau mắt, mồi mắt, hoa mắt, khô mắt, chảy nước mắt nhiều, kích ứng mắt
Hiếm gặp	<i>Mất thị lực</i> , <i>viêm giác mạc</i> , dao động về thị lực, thay đổi cảm nhận về độ sâu của ảnh, giãn đồng tử, lác mắt, ảnh nhìn bị sáng
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Rối loạn thính giác
Rối loạn về tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp xoang chậm, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>QT kéo dài</i> , nhịp xoang nhanh, loạn nhịp xoang
Rối loạn về mạch	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, đỏ bừng, nóng bừng, lạnh chân tay
Rối loạn đường hô hấp, ngực và trung thất	
Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, sung huyết mũi, viêm mũi, ngứa, khô mũi
Hiếm gặp	<i>Phù phổi</i> , tắc nghẽn họng
Không xác định	Suy hô hấp
Rối loạn đường tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn mửa, <i>buồn nôn</i> , khô miệng, táo bón, <i>tiêu chảy</i> , đầy hơi, trướng bụng
Ít gặp	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm xúc giác ở miệng
Hiếm gặp	Tràn dịch màng bụng, viêm tụy, khó nuốt, <i>sung lười</i>
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Men gan tăng cao*
Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Phát ban, toát mồ hôi, mề đay, ngứa
Hiếm gặp	<i>Hội chứng Stevens Johnson</i> , toát mồ hôi lạnh Hoại tử biểu bì nhiễm độc
Rối loạn về hệ cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt cổ tử cung
Ít gặp	Sung các khớp, đau cơ, rung cơ, đau cổ, đau cứng cơ
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân
Rối loạn về thận và đường niệu	
Ít gặp	Tiểu không kiểm soát, tiểu khó

Hiếm gặp	Suy thận, thiểu niệu, <i>bí tiểu</i>
Rối loạn về hệ sinh sản và tuyến vú	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn tinh dịch, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau vú
Hiếm gặp	Mất kinh, tiết dịch vú, to vú, <i>bệnh phụ khoa</i>
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
Thường gặp	Phù ngoại vi, sung, phù nề, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi
Ít gặp	Phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát, lạnh run, suy nhược
Thăm khám	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Tăng creatine phosphokinase huyết, tăng đường huyết, giảm số lượng tiểu cầu, tăng creatinin huyết, giảm kali huyết, giảm cân nặng.
Hiếm gặp	Giảm tế bào bạch cầu

* Tăng Alanine aminotransferase (ALT) và tăng aspartate aminotransferase (AST).

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin các triệu chứng cai thuốc đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các phản ứng sau đây đã được đề cập: Mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, bồn chồn, trầm cảm, ý nghĩ tự sát, đau, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Các triệu chứng này gợi ý sự lệ thuộc thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

Liên quan đến việc ngừng pregabalin sau thời gian điều trị lâu dài, dữ liệu cho thấy tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng (xem mục “Cách dùng, liều dùng” và “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Trẻ em và thanh thiếu niên

Dữ liệu về độ an toàn của pregabalin giống nhau ở trẻ em và người lớn. Các tác dụng phụ thường gặp nhất được quan sát thấy ở 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 phụ thường gặp nhất được quan sát thấy trong Nghiên cứu kéo dài 14 ngày với điều trị bằng pregabalin bao gồm tình trạng buồn ngủ, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt.

Báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc:

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo về Trung tâm quốc gia về thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc (Trung tâm DI & ADR Quốc gia) theo một trong những cách sau:

1. Thư: gửi về địa chỉ: Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, 13-15 Lê Thánh Tông, Phường Cửa Nam, Hà Nội.
2. Fax: +84 4 3933 5642
3. Email: di.pvcenter@gmail.com
4. Báo cáo ADR trực tuyến qua website:

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/ADROnline.aspx>

11. Quá liều và cách xử trí.

Các phản ứng bất lợi thường gặp nhất được ghi nhận khi dùng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, kích động và bồn chồn. Các cơn động kinh cũng được báo cáo.

Tuy hiếm nhưng đã có báo cáo trường hợp hôn mê.

Điều trị quá liều pregabalin cần tiến hành các biện pháp hỗ trợ có thể gồm cả thẩm tách máu nếu cần thiết (xem Bảng 1).

12. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc giảm đau, các thuốc giảm đau và hạ sốt khác.

Mã ATC: N02BF02

Hoạt chất pregabalin là một gamma-aminobutyric acid ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic).

Cơ chế hoạt động

Pregabalin gắn với một tiểu đơn vị phụ ($\alpha 2-\delta$ protein) của các cổng điện cực kênh canxi trong hệ thống thần kinh trung ương.

Kinh nghiệm lâm sàng

Đau thần kinh

Hiệu quả của thuốc đã được chỉ ra trong các nghiên cứu trong bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng đau thần kinh sau zona và chấn 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 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong tối đa 13 tuần với liều dùng 2 lần/ngày và tối đa 8 tuần với liều dùng 3 lần/ngày. Nhìn chung, các số liệu về độ an toàn và hiệu quả của chế độ liều dùng 2 lần/ngày và liều dùng 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng khi dùng trong 12 tuần đối với cả chứng đau thần kinh ngoại biên và trung ương, giảm đau đã quan sát được trong tuần thứ nhất 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 biên, 35% bệnh nhân được điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân được điều trị với giả dược đã có cải thiện 50% điểm đau. Đối với bệnh nhân không bị buồn ngủ, mức cải thiện về điểm đau đó cũng đã được quan sát ở 33% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Với bệnh nhân từng có buồn ngủ, tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

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

Động kinh

Điều trị bổ trợ

Pregabalin được nghiên cứu trong 3 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian điều trị 12 tuần với liều dùng 2 lần/ngày hoặc 3 lần/ngày. Nhìn chung, các số liệu về độ an toàn và hiệu quả của các chế độ liều dùng 2 lần/ngày và liều dùng 3 lần/ngày là tương tự nhau.

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

Dân số trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của pregabalin trong điều trị hỗ trợ cho bệnh nhi dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên bị động kinh chưa được xác định.

Đơn trị liệu (ở bệnh nhân mới được chẩn đoán)

Pregabalin đã được nghiên cứu trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 56 tuần với liều 2 lần/ngày. Dựa trên khả năng chấm dứt cơn động kinh trong 6 tháng thì pregabalin tương tự với lamotrigine. Cả pregabalin và lamotrigine đều an toàn và dung nạp tốt như nhau.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu có đối chứng trong khoảng thời gian 4-6 tuần điều trị, một nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi trong khoảng thời gian 8 tuần và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát dài hạn cùng với một giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi trong thời gian 6



tháng điều trị. Đã quan sát thấy có giảm các triệu chứng rối loạn lo âu lan toả theo thang đánh giá độ lo âu Hamilton (HAM-A) trong tuần thứ nhất.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (thời gian 4-8 tuần điều trị), 52% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 38% bệnh nhân điều trị bằng giả dược đã đạt mức cải thiện ít nhất là 50% tổng số điểm theo thang đánh giá độ lo âu HAM-A từ trước khi điều trị cho tới khi kết thúc điều trị.

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin bị nhìn mờ cao hơn so với bệnh nhân điều trị với giả dược và tình trạng này giảm khi tiếp tục dùng thuốc.

13. Đặc tính dược động học

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

Hấp thu

Pregabalin được hấp thu nhanh khi uống lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 1 giờ trong cả chế độ dùng đơn liều và đa liều. Sinh khả dụng đường uống của pregabalin khoảng $\geq 90\%$ và không phụ thuộc vào liều dùng. Khi dùng nhắc lại, tình trạng ổn định đạt được trong 24-48 giờ. Tỷ lệ hấp thu của pregabalin giảm khi dùng cùng thức ăn dẫn đến C_{max} giảm khoảng 25-30% và kéo dài T_{max} sau khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin cùng thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến mức độ hấp thu của pregabalin.

Phân bố

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

Chuyển hóa

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

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận nguyên dạng.

Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Thanh thải pregabalin huyết tương và thanh thải thận tỷ lệ thuận với thanh thải creatinine. Cần điều chỉnh liều trên các bệnh nhân giảm chức năng thận hoặc thẩm tách máu là cần thiết (xem Bảng 1).

Tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của pregabalin tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày, khoảng biến thiên dược động học của pregabalin thấp ($<20\%$). Các đặc tính dược động học của đa liều có thể dự đoán từ các dữ liệu của đơn liều. Vì vậy, không cần thiết phải kiểm tra nồng độ pregabalin trong huyết tương định kì.

Giới tính

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

Suy thận

Thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương nhờ thẩm tách máu (sau 4 giờ thẩm tách máu, nồng độ huyết tương của



pregabalin giảm khoảng 50%). Bởi vì thải trừ qua thận là đường thải trừ chính, giảm liều ở bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung với bệnh nhân thẩm tách máu là cần thiết (xem Bảng 1).

Suy gan

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

Trẻ em và thanh thiếu niên

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

Nhìn chung, bệnh nhân nhi sau khi uống pregabalin ở trạng thái đói, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi dùng thuốc và như nhau ở toàn bộ nhóm tuổi.

Các thông số C_{max} và AUC của pregabalin tăng tuyến tính khi tăng liều ở từng nhóm tuổi. AUC thấp hơn 30% ở bệnh nhân nhi có cân nặng dưới 30 kg do độ thanh thải điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở những bệnh nhân này tăng 43% so với bệnh nhân nặng ≥ 30 kg.

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

Phân tích dược động học trên quần thể cho thấy độ thanh thải creatinine là một đồng biến số của độ thanh thải pregabalin đường uống, trọng lượng cơ thể là một đồng biến số của thể tích phân bố biểu kiến pregabalin đường uống. Những điều này giống nhau ở trẻ em và người lớn.

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

Người cao tuổi

Thanh thải pregabalin có xu hướng giảm theo sự tăng của tuổi. Sự giảm thanh thải pregabalin đường uống giống với sự giảm thanh thải creatinine liên quan đến sự tăng của tuổi. Cần giảm liều pregabalin trên các bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận do tuổi cao (xem Bảng 1).

Bà mẹ cho con bú

Dược động học của pregabalin liều 150 mg dùng 12 giờ/lần (liều 300 mg/ngày) được khảo sát ở 10 phụ nữ đang cho con bú, các phụ nữ này đang ở giai đoạn sau khi sinh tối thiểu là 12 tuần. Việc cho con bú ít ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được bài tiết vào sữa với nồng độ ổn định trung bình khoảng 76% so với nồng độ thuốc trong huyết tương của mẹ. Liều pregabalin trung bình từ sữa mẹ mà trẻ nhận hàng ngày (giả sử lượng sữa tiêu thụ trung bình là 150 ml/kg/ngày) của phụ nữ dùng 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày sẽ lần lượt là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày. Liều này tính theo mg/kg sẽ là khoảng 7% so với liều của người mẹ.

14. Quy cách đóng gói

- Prenudol 75 mg: Hộp 04 vỉ x 15 viên.
- Prenudol 150 mg: Hộp 06 vỉ x 10 viên.

15. Điều kiện bảo quản: Bảo quản nơi khô mát, nhiệt độ không quá 30°C.

16. Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. Tiêu chuẩn chất lượng: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

18. Sản xuất bởi: MEDITOP Pharmaceutical Ltd.

Địa chỉ: Ady Endre Utca 1, Pilisborosjeno, 2097, Hungary.