

70/84

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 27/12/2012

Boehringer Ingelheim
303158-01

Sifrol® ER
0.375 mg
extended release
tablet
30 extended
release tablets

Sifrol® ER
0.375 mg
extended release
tablet
30 extended
release tablets

Sifrol® ER
0.375 mg
extended release tablet
pramipexole dihydrochloride monohydrate

Each tablet contains/
Mỗi viên chứa:
0.375 mg pramipexole
dihydrochloride monohydrate
(equivalent to/tương đương với
0.26 mg pramipexole)

Sifrol® ER
0.375 mg
extended release tablet
pramipexole dihydrochloride monohydrate

Once daily
30 extended release tablets

Dùng 01 lần/ngày
30 extended release tablets

Dùng đường uống
Bảo quản trong bao bì, dưới 30°C
Chỉ định, chống chỉ định, cách
dùng và các thông tin khác: xin
xem trong tờ hướng dẫn sử dụng
kèm theo
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG
TRƯỚC KHI DÙNG
ĐỂ XÁC TÂM TAY TRẺ EM

Boehringer
Ingelheim
Boehringer Ingelheim International GmbH

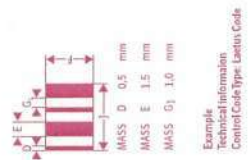
Director of Applicant
Lu Bihong

Handwritten signature

File information		Mandatory in	
Issue date of TD:	05.11.2012	TD	Printfile
PPMA SKU:	P027926	Yes	Yes
PPMA SKU version:	001	No	Yes
Issue date of artwork:	12/Jan/2014	No	Yes
Print colors:	Pan Black	No	Yes
Mat. No. Pack. Size:	303158-01	No	Yes
Min. font size:	6 pt	No	Yes
Legend case version:	V4.0 01/OCT/2012 (please do not change or remove it)	No	Yes

Technical information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Print Sample/Color
Technical colors	
BI-Direct-4epinefrase	Free area
BI-Braille	BI-Function-vamishi
BI-Embossing low	BI-Embossing medium
BI-Embossing high	BI-Embossing high

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: TD/FB_303158-01_3Ps	Index: 1



Example
Technical Information
Control Code Type: Luetin Code

The image displays 12 blister packs of Sifrol® ER 0.375 mg extended release tablets, arranged in a 4x3 grid. Each blister pack is white and contains 10 tablets. The text on each blister pack is as follows:

- Sifrol® ER**
- 0.375 mg**
- extended release tablet**
- pramipexole dihydrochloride monohydrate**
- Boehringer Ingelheim**

The blister packs are arranged in a 4x3 grid. The top-left blister pack is labeled "dd.mm.yyyy" and the bottom-right blister pack is labeled "dd.mm.yyyy".

Boehringer
Ingelheim

Boehringer Ingelheim International GmbH

Director of Applicant
Lu Bihong



Mandatory		Profile	
TD	Profile	Yes	Yes
Issue date of TD:	13.12.2012	Yes	Yes
PPM SKU:	PP21928	No	Yes
PPM SKU version:	001	No	Yes
Issue date of artwork:	17/MAY/2014	No	Yes
Print colors:	Four Black	No	Yes
Max. No. Pock. Size:	203159-01	No	Yes
Min. print size:	5 µl		
Legend case version:	V4.0 01/NOV/2012 (before do not change or remove it)		

Technical Information	
a = Batch No.	b = Expiry date
c = Manufacturing date	d = Print/Sample/Client
Technical colors	
Biological significance	Free area

Additional Requirements of Packaging site	
Template name: ID-99A_289x201_885x100_4coppol	Index: a
All elements in "Color 1" have to be changed in its black.	
direction of travel (1 arrow)	
register mark	
stop mark	
serially number on label	

	X	
	X	
	X	
	X	

If mark "X" is necessary, please adhere to the first dimension of numbers can be created by ISO -
 The other has its tag a/b and c on the other side.

SIFROL®

Pramipexole

THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ

Thành phần

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 0,375 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 0,26 mg pramipexole.

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 0,75 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 0,52 mg pramipexole.

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 1,5 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 1,05 mg pramipexole.

Tá dược: Hypromellose 2208; Maize starch; Carbomer 941; Colloidal anhydrous silica; Magnesium stearate

Chỉ định

SIFROL được chỉ định điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson vô căn, dùng đơn trị liệu (không cùng levodopa) hoặc kết hợp với levodopa, nghĩa là có thể dùng trong suốt đợt điều trị, cho đến cả giai đoạn muộn khi tác dụng của levodopa lặn dần (wear off) hay không ổn định và xuất hiện sự thất thường trong hiệu quả điều trị (cuối liều hay dao động “on off” “bật tắt”).

Liều dùng và cách dùng

SIFROL viên nén giải phóng chậm là dạng bào chế đường uống của pramipexole dùng một lần duy nhất trong ngày. Nên uống nguyên cả viên với nước, và không được nhai, chia nhỏ hoặc nghiền nát. Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn và nên dùng hàng ngày tại một thời điểm nhất định.

Khi quên không uống một liều, nên uống bù SIFROL viên nén giải phóng chậm trong vòng 12 giờ kể từ thời điểm dùng thường xuyên theo lịch. Nếu quá 12 giờ, nên bỏ liều bị quên và liều tiếp theo nên được sử dụng vào ngày hôm sau tại thời điểm sử dụng thường xuyên.

Điều trị khởi đầu:

Liều dùng tăng dần từ từ, liều khởi đầu là 0,375 mg dạng muối mỗi ngày, rồi tăng liều dần mỗi 5 – 7 ngày. Nếu bệnh nhân không gặp các tác dụng phụ mà không thể chịu được, nên tăng liều dần cho đến khi đạt được tác dụng điều trị tối đa.

Lịch trình tăng liều SIFROL viên nén giải phóng chậm	
Tuần	Tổng liều hàng ngày (mg dạng muối)
1	0,375
2	0,75
3	1,50

Nếu cần tăng liều thêm nữa, cách một tuần nên tăng liều hàng ngày thêm 0,75 mg dạng muối trong thời gian mỗi tuần cho đến liều tối đa là 4,5 mg dạng muối một ngày.

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

Bệnh nhân đã dùng SIFROL viên nén có thể chuyển qua sử dụng SIFROL viên giải phóng chậm chỉ sau 1 đêm, với cùng một liều lượng dùng hàng ngày. Sau khi chuyển qua dùng SIFROL viên nén giải phóng chậm, liều lượng có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng điều trị của bệnh nhân (xem mục Dược lực học).

Điều trị duy trì:

Liều dùng cho từng bệnh nhân nên ở trong khoảng từ 0,375 mg dạng muối đến tối đa là 4,5 mg dạng muối mỗi ngày. Trong quá trình tăng liều ở các nghiên cứu then chốt cho thấy hiệu quả đạt được bắt đầu từ liều 1,5 mg dạng muối. Việc chỉnh liều thêm nữa cần dựa trên đáp ứng lâm sàng và sự xuất hiện của các tác dụng ngoại ý. Trong các thử nghiệm lâm sàng, có khoảng 5% bệnh nhân được điều trị ở liều thấp hơn 1,5 mg dạng muối. Trong điều trị bệnh Parkinson giai đoạn tiến triển, liều cao hơn 1,5 mg dạng muối/ngày có thể hữu ích cho bệnh nhân khi có dự định giảm liều pháp levodopa. Người ta khuyến cáo việc giảm liều levodopa trong cả hai trường hợp tăng liều hoặc điều trị duy trì SIFROL tùy thuộc vào phản ứng của từng bệnh nhân.

Ngừng điều trị:

Ngừng đột ngột liệu pháp dopaminergic có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính. Vì vậy, cần giảm liều pramipexole từ từ theo tốc độ 0,75 mg dạng muối mỗi ngày cho đến khi liều hàng ngày đạt 0,75 mg dạng muối. Sau đó, liều cần giảm 0,375 mg dạng muối mỗi ngày (xem phần Thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận:

Sự thải trừ pramipexole phụ thuộc vào chức năng thận. Dưới đây là liều lượng được gợi ý khi khởi đầu điều trị:

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 50 mL/phút không cần phải giảm liều hàng ngày hay tần suất (số lần) dùng thuốc.

Trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 50 mL/phút, bắt đầu với liều 0,375 mg dạng muối SIFROL viên nén giải phóng chậm mỗi ngày. Nên lưu ý và đánh giá cẩn thận đáp ứng điều trị và mức độ dung nạp trước khi tăng liều dùng hàng ngày sau một tuần. Nếu việc tăng thêm liều dùng là cần thiết, liều dùng nên được tăng là 0,375 mg dạng muối cho mỗi tuần cho đến liều tối đa là 2,25 mg dạng muối mỗi ngày.

Không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút với SIFROL viên nén giải phóng chậm do không có dữ liệu có sẵn cho nhóm bệnh nhân này. Nên cân nhắc khi sử dụng SIFROL viên nén trong trường hợp này.

Nên tuân theo các khuyến cáo đưa ra ở trên nếu chức năng thận suy giảm trong quá trình điều trị duy trì.

Liều dùng trên bệnh nhân suy gan:

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

Liều dùng ở trẻ em và thanh thiếu niên:

Không khuyến cáo sử dụng SIFROL ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của sản phẩm.

Thận trọng và cảnh báo đặc biệt

Khi kê đơn SIFROL cho bệnh nhân Parkinson bị suy thận, nên giảm liều như hướng dẫn ở mục Liều lượng và cách dùng.

Ảo giác

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

Rối loạn vận động:

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

Ngủ gật và buồn ngủ

Pramipexole có liên quan đến buồn ngủ và ngủ gật, đặc biệt ở bệnh nhân Parkinson. Ngủ gật khi đang thực hiện các hoạt động hàng ngày mà trong một vài trường hợp không biết hoặc không có dấu hiệu báo trước thì ít gặp. Bệnh nhân cần được thông báo và khuyên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc khi điều trị bằng SIFROL. Bệnh nhân có xuất hiện buồn ngủ hoặc ngủ gật cần hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc. Bên cạnh đó, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Do có thể có thêm tác dụng, cần khuyến cáo bệnh nhân nếu họ có sử dụng các thuốc an thần hoặc rượu (alcohol) cùng pramipexole (xem mục Tương tác thuốc, Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc và Tác dụng phụ).

Rối loạn kiểm soát xung lực và các hành vi xung lực cưỡng bức

Cờ bạc bệnh lý, tăng ham muốn tình dục và hoạt động tình dục cũng được ghi nhận trong điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine cho bệnh nhân Parkinson, trong đó có SIFROL. Vì vậy, cần khuyến cáo để bệnh nhân và người chăm sóc nhận biết về khả năng xảy ra các hành vi rối loạn kiểm soát xung lực và hành vi xung lực cưỡng bức như có thể xảy ra ăn uống quá độ và mua sắm quá độ (compulsive shopping). Nên xem xét giảm liều/ngưng thuốc từ từ.

Bệnh nhân có rối loạn tâm thần

Chỉ điều trị thuốc đồng vận dopamine cho bệnh nhân có rối loạn tâm thần nếu như lợi ích thu được cao hơn nguy cơ.

Cần tránh việc sử dụng đồng thời các thuốc chống loạn thần với pramipexole (xem mục Tương tác thuốc).

Theo dõi thị lực

Cần kiểm tra thị lực định kỳ hoặc khi có rối loạn thị lực.

Bệnh tim mạch nặng

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

Hội chứng an thần kinh ác tính

Sự xuất hiện của các triệu chứng trong hội chứng an thần kinh ác tính cũng được ghi nhận khi ngừng đột ngột liệu pháp dopaminergic (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Tương tác thuốc

Gắn kết với protein huyết tương

Pramipexole gắn kết với protein huyết tương với tỉ lệ rất thấp (< 20%) và ít bị biến đổi sinh học ở người. Do đó, ít có khả năng xảy ra tương tác với những thuốc khác mà có ảnh hưởng đến sự gắn kết protein huyết tương hoặc sự thải trừ do biến đổi sinh học.

Mặc dù tương tác với các thuốc kháng cholinergic chưa được nghiên cứu nhưng các thuốc kháng cholinergic bị thải trừ do biến đổi sinh học nên khả năng tương tác là rất thấp. Không có tương tác dược động học với selegiline và levodopa.

Ức chế/cạnh tranh của đường thải trừ chủ động qua thận

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

Dùng đồng thời với levodopa

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

Do có thể có tác dụng phụ, cần khuyến cáo bệnh nhân khi dùng các thuốc an thần khác hoặc chất có cồn khi kèm với pramipexole (xem Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt, Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc và Tác dụng phụ).

Thuốc chống loạn thần

Do có thể có thêm tác dụng, không nên dùng pramipexole cùng với các thuốc chống loạn thần (xem mục Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt).

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

SIFROL có ảnh hưởng lớn đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Có thể xuất hiện ảo giác hoặc buồn ngủ.

Bệnh nhân sử dụng SIFROL có xuất hiện buồn ngủ và/hoặc ngủ gật cần được cảnh báo để ngừng lái xe hoặc tham gia vào các hoạt động mà sự mất tỉnh táo có thể gây thương tích hoặc tử vong cho bản thân họ và người khác (ví dụ khi vận hành máy móc) cho đến khi giải quyết được cơn buồn ngủ và ngủ gật (xem phần Thận trọng và cảnh báo đặc biệt, Tương tác và Tác dụng phụ).

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Ảnh hưởng trên phụ nữ có thai và cho con bú chưa được nghiên cứu ở người. Pramipexole không có tính sinh quái thai trên chuột và thỏ, nhưng có độc tính trên phôi chuột cống khi dùng liều độc cho chuột cống mẹ.

Không nên dùng SIFROL trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết, nghĩa là chỉ điều trị nếu lợi ích cao hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Vì pramipexole ức chế tiết prolactin trên người, nên có thể ức chế sự tiết sữa. Việc pramipexole vào sữa mẹ chưa được nghiên cứu ở phụ nữ. Ở chuột cống, nồng độ của chất có hoạt tính – liên quan đến hoạt tính phóng xạ được xác định trong sữa chuột mẹ cao hơn trong huyết tương. Do còn thiếu các dữ liệu trên người, không nên dùng SIFROL trong thời gian cho con bú. Tuy nhiên, nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng thuốc trong thời gian này, hãy ngừng việc cho con bú.

Chưa có bất kỳ nghiên cứu nào được thực hiện trên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản trên giống đực.

Tác dụng phụ

Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra

Các tác dụng không mong muốn sau có thể xảy ra sau khi dùng SIFROL: mơ bất thường, hay quên, suy tim, biểu hiện hành vi của hiện tượng rối loạn kiểm soát xung lực và hành vi xung lực cưỡng bức như ăn uống vô độ, mua sắm quá độ (compulsive shopping), tăng hoạt động tình dục và cờ bạc bệnh lý; lú lẫn, táo bón, hoang tưởng, chóng mặt, rối loạn vận động, khó thở, mệt mỏi, ảo giác, nhức đầu, nấc, tăng động, hạ huyết áp, ăn nhiều (ăn uống vô độ), mất ngủ, rối loạn ham muốn tình dục, buồn nôn, hoang tưởng (paranoia), phù ngoại biên, viêm phổi, ngứa, phát ban và phản ứng quá mẫn khác; bồn chồn (không yên), buồn ngủ, ngủ gật, ngất, rối loạn thị lực kể cả chứng nhìn một thành hai, nhìn mờ và giảm thị lực, nôn, tăng cân, giảm cân kể cả giảm cảm giác ngon miệng.

Dựa trên phân tích các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, bao gồm 1778 bệnh nhân bị Parkinson dùng pramipexole và 1297 bệnh nhân dùng giả dược, tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận ở cả hai nhóm. 67% bệnh nhân dùng SIFROL và 54% bệnh nhân dùng giả dược cho biết gặp ít nhất một tác dụng phụ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong bảng dưới đây là những tác dụng xuất hiện với tỷ lệ 0,1% hoặc cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với pramipexole và được báo cáo thường xuyên hơn một cách đáng kể ở những bệnh nhân dùng pramipexole so với dùng giả dược, hoặc khi các hiện tượng đó được cân nhắc là có liên quan về mặt lâm sàng. Các tác dụng phụ chủ yếu có mức độ nhẹ đến trung bình, thường xuất hiện ở giai đoạn đầu khi điều trị và thường có xu hướng mất đi khi tiếp tục điều trị.

Theo phân loại hệ cơ quan trong cơ thể, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ tần xuất (số bệnh nhân được cho là có xuất hiện phản ứng), sử dụng phân loại sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ tới $<1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ tới $<1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ tới $<1/1000$), rất hiếm ($<1/10.000$); không biết (không thể ước đoán từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	
Không phổ biến	Viêm phổi
Rối loạn tâm thần	
Phổ biến	Mơ bất thường, biểu hiện hành vi của rối loạn kiểm soát xung lực và xung lực cưỡng bức, lú lẫn, ảo giác, mất ngủ, bồn chồn không yên
Không phổ biến	Mua sắm quá độ (Compulsive shopping), ảo tưởng, tăng ham muốn tình dục, tăng hoạt động tình dục, hoang tưởng (paranoia), cờ bạc bệnh lý
Không biết	Ăn uống vô độ, ăn nhiều
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất phổ biến	Buồn ngủ, rối loạn vận động, chóng mặt

Phổ biến	Hay quên, đau đầu
Không phổ biến	Tăng động, ngủ gật, ngất
Rối loạn mắt	
Phổ biến	Rối loạn thị lực kể cả nhìn mờ và giảm thị lực
Rối loạn hệ thống tiêu hóa	
Rất phổ biến	Buồn nôn
Phổ biến	Táo bón, nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Không phổ biến	Tăng nhạy cảm, ngứa, phát ban
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng	
Phổ biến	Mệt mỏi, Phù ngoại biên
Rối loạn khi khám	
Phổ biến	Giảm cân
Không phổ biến	Tăng cân

Các tác dụng không mong muốn thường gặp ($\geq 5\%$) trên các bệnh nhân Parkinson dùng pramipexole nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược là nôn, rối loạn vận động, hạ huyết áp, chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ, táo bón, ảo giác, đau đầu và mệt mỏi. Tỷ lệ buồn ngủ tăng lên khi liều cao hơn 1,5 mg dạng muối/ ngày (xem phần Liều lượng và cách dùng). Tác dụng phụ thường gặp khi dùng kết hợp với levodopa là rối loạn vận động. Hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị, đặc biệt khi tăng liều pramipexole quá nhanh.

Buồn ngủ

Tác dụng phụ phổ biến khi điều trị với pramipexole là buồn ngủ và không phổ biến là trạng thái buồn ngủ quá nhiều lúc ban ngày và ngủ gật (xem mục Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt).

Rối loạn tình dục

Không phổ biến có tác dụng không mong muốn gây rối loạn tình dục khi dùng pramipexole (tăng hoặc giảm)

Rối loạn kiểm soát xung lực và các hành vi xung lực cưỡng bức

Bệnh nhân điều trị bệnh Parkinson với các chất đối kháng dopamine, kể cả SIFROL, đặc biệt ở những liều cao đã được báo cáo xuất hiện những dấu hiệu của bệnh cờ bạc bệnh lý, tăng ham muốn tình dục và tăng hoạt động, nhìn chung thường hồi phục khi giảm liều hoặc ngừng điều trị. Xem mục Cảnh báo và Thận trọng đặc biệt.

Trong các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu hậu mãi, đã có báo cáo suy tim ở những bệnh nhân điều trị với pramipexole. Trong một nghiên cứu được dịch tễ học, sử dụng pramipexole có liên quan đến tăng nguy cơ suy tim so với những bệnh nhân không dùng pramipexole. Chưa giải thích được một mối liên quan giữa pramipexole và suy tim.

Trong một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang và có kiểm soát trường hợp bao gồm 3,090 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, 13,6% bệnh nhân dùng trị liệu dopaminergic hoặc không dopaminergic có triệu chứng của một rối loạn kiểm soát xung lực trong vòng 6 tháng cuối.

Các biểu hiện quan sát được bao gồm cờ bạc bệnh lý, mua sắm quá độ (compulsive shopping), ăn uống vô độ, và có hành vi tình dục cưỡng bức (tăng hoạt động tình dục). Các yếu tố nguy cơ độc lập có thể của việc rối loạn kiểm soát xung lực kể cả khi điều trị với dopaminergic và dùng những liều cao dopaminergic, bệnh nhân ít tuổi (≤ 65 tuổi), chưa lập gia đình và gia đình có tiền sử đã được báo cáo là có những hành vi cờ bạc.

Thông báo cho bác sỹ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

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

Tính chất dược lý

Nhóm dược lý điều trị: chất đồng vận dopamine, mã ATC: N04BC05.

Pramipexole là chất đồng vận dopamine kết gắn chọn lọc và đặc hiệu cao với phân nhóm thụ thể dopamin D₂, và có ái lực ưu tiên với thụ thể D₃; hoạt chất này có hoạt tính nội tại hoàn toàn.

Pramipexole làm giảm bớt các rối loạn vận động trong bệnh Parkinson bằng cách kích thích các thụ thể dopamine trong thể vân. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy pramipexole ức chế sự tổng hợp, giải phóng và quay vòng (luân chuyển) dopamine.

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

Pramipexole giảm bớt các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson vô căn. Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bao gồm khoảng 1800 bệnh nhân với thang điểm Hoehn và Yahr giai đoạn I – V điều trị với pramipexole. Ngoài ra, có xấp xỉ 1000 bệnh nhân trong giai đoạn bệnh tiến triển, đã được điều trị kèm liệu pháp levodopa và có biến chứng vận động.

Trong giai đoạn sớm và tiến triển của bệnh Parkinson, hiệu quả của pramipexole trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được duy trì trong suốt thời gian khoảng 6 tháng. Trong các nghiên cứu mở tiếp theo, hiệu quả kéo dài hơn 3 năm mà không thấy dấu hiệu suy giảm.

Trong nghiên cứu thử nghiệm có đối chứng mù đôi kéo dài 2 năm điều trị khởi đầu với pramipexole, biến chứng vận động đã chậm lại và giảm so với điều trị khởi đầu bằng levodopa. Việc chậm xuất hiện các biến chứng vận động khi điều trị bằng pramipexole cần được cân bằng với sự cải thiện đáng kể các chức năng vận động khi điều trị bằng levodopa (đo bằng sự thay đổi trung bình của thang điểm UPDRS). Tỷ lệ mới xuất hiện ảo giác và buồn ngủ cao hơn trong giai đoạn tăng liều trong nhóm dùng pramipexole. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa trong giai đoạn duy trì liều. Đây là điểm cần lưu ý khi điều trị khởi đầu bằng pramipexole cho bệnh nhân Parkinson.

Tính an toàn và hiệu quả của SIFROL viên nén giải phóng chậm trong điều trị bệnh Parkinson đã được đánh giá trong chương trình phát triển dược phẩm đa quốc gia bao gồm ba nghiên cứu có kiểm soát, ngẫu nhiên. Hai thử nghiệm được tiến hành trên những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm và một thử nghiệm tiến hành trên những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson tiến triển.

Tính ưu việt của SIFROL viên nén giải phóng chậm so với giả dược đã được mô tả sau 18 tuần điều trị dựa vào cả hai tiêu chí hiệu quả chính (thang điểm UPDRS phần II + III) và tiêu chí phụ then chốt (tỷ lệ đáp ứng CGI-I và PGI-I) trong một thử nghiệm mù đôi, có so sánh giả dược bao gồm 539 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm. Hiệu quả duy trì đã cho thấy ở những bệnh nhân được điều trị 33 tuần. SIFROL viên nén giải phóng chậm không thua kém so với viên nén pramipexole giải phóng nhanh khi đánh giá trên thang điểm UPDRS Phần II + III ở tuần thứ 33.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có so sánh với giả dược bao gồm 517 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson tiến triển đã được điều trị đồng thời với levodopa cho thấy tính ưu việt của SIFROL viên nén giải phóng chậm so với giả dược sau 18 tuần điều trị dựa trên các tiêu chí hiệu quả chính (thang điểm UPDRS Phần II+III) và tiêu chí phụ then chốt chủ yếu (thời gian không đáp ứng với thuốc).

Tính hiệu quả và khả năng dung nạp khi chuyển từ dạng SIFROL viên nén sang dạng viên nén giải phóng kéo dài tại cùng một liều dùng hàng ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm.

Hiệu quả đã được duy trì ở 87 trong số 103 bệnh nhân chuyển sang dùng SIFROL viên nén giải phóng chậm. Ngoài 87 bệnh nhân này, 82,8% số bệnh nhân không thay đổi liều dùng, 13,8% tăng và 3,4% giảm liều dùng. Một nửa trong số 16 bệnh nhân không đáp ứng tiêu chí cho duy trì hiệu quả theo thang điểm UPDRS phần II + III, thay đổi so với thời điểm bắt đầu (base line) là không có liên quan về mặt lâm sàng.

Chỉ có một bệnh nhân chuyển sang sử dụng SIFROL viên nén giải phóng chậm là có tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc và dẫn đến ngừng dùng thuốc.

Dược động học

Pramipexole được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối lớn hơn 90 %.

Trong một thử nghiệm giai đoạn I, khi đánh giá pramipexole viên nén giải phóng nhanh và viên nén giải phóng chậm ở trạng thái đói, nồng độ cực tiểu và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{min} , C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của cùng liều dùng hàng ngày của SIFROL viên nén giải phóng chậm dùng một lần trong ngày và SIFROL viên nén dùng 3 lần một ngày là tương đương nhau.

Dùng một lần mỗi ngày SIFROL viên nén giải phóng kéo dài làm giảm tần xuất thay đổi thất thường hàm lượng pramipexole huyết tương trong 24 giờ so với 3 lần mỗi ngày khi dùng SIFROL viên nén giải phóng nhanh.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 6 giờ sau khi dùng SIFROL viên nén giải phóng kéo dài một lần mỗi ngày. Trạng thái cân bằng đạt được muộn nhất sau 5 ngày khi tiếp tục điều trị.

Dùng cùng với thức ăn nhìn chung không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của pramipexole. Ăn thức ăn có độ béo cao làm tăng nồng độ đỉnh (C_{max}) khoảng 24% sau khi dùng liều đơn và khoảng 20% sau khi dùng đa liều và làm chậm khoảng 2 giờ để đạt được nồng độ đỉnh ở người tình nguyện khỏe mạnh). Diện tích dưới đường cong toàn phần (AUC) không bị ảnh hưởng khi dùng cùng với thức ăn. Việc tăng C_{max} được xem như không có liên quan về mặt lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III, tính an toàn và hiệu quả của SIFROL viên nén giải phóng chậm đã được thiết lập khi bệnh nhân được hướng dẫn tham gia vào nghiên cứu dùng thuốc mà không dùng kèm với thức ăn.

Trong khi trọng lượng cơ thể không có ảnh hưởng lên AUC, nhưng đã cho thấy ảnh hưởng trên thể tích phân bố và do vậy ảnh hưởng lên nồng độ đỉnh C_{max} . Giảm trọng lượng cơ thể khoảng 30kg dẫn đến làm tăng C_{max} khoảng 45%. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng giữa cân nặng trên hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp SIFROL viên nén giải phóng chậm.

Pramipexole cho thấy được động học tuyến tính và nồng độ trong huyết tương thay đổi nhỏ trên bệnh nhân. Ở người, pramipexole liên kết với protein ở tỷ lệ rất thấp (< 20%) và thể tích phân bố lớn (400 L). Đã quan sát thấy nồng độ trong mô não cao ở chuột cống (xấp xỉ 8 lần so với nồng độ trong huyết tương).

Trên người, pramipexole chỉ được chuyển hóa ở một mức độ nhỏ.

Pramipexole được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không chuyển hóa. Khoảng 90% lượng thuốc được đánh dấu với ^{14}C được bài tiết qua thận, trong khi ít hơn 2% được tìm thấy trong phân. Tổng thanh thải của pramipexole vào khoảng 500 mL/phút và độ thanh thải ở thận vào khoảng 400 mL/phút. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) thay đổi từ 8 giờ ở người còn trẻ đến 12 giờ ở người cao tuổi.

Bảo quản

Bảo quản dưới 30°C

Bảo quản nguyên trong bao bì tránh ánh sáng

Dạng trình bày

Vi OPA/aluminium/PVC-aluminium.

Mỗi vỉ chứa 10 viên nén giải phóng chậm.

Hộp carton chứa 3 vỉ (30 viên nén giải phóng chậm).

Sản xuất bởi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger str. 173. 55216 Ingelheim am Rhein, Đức

Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng

Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của Bác sĩ

Không sử dụng quá hạn ghi trên bao thuốc

Bảo quản nơi an toàn ngoài tầm tay trẻ em

Giám đốc cơ sở đăng ký

Bihong Lu



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim International GmbH

1/2



PHÓ CỤC TRƯỞNG

Nguyễn Việt Hùng

SIFROL®

Pramipexole

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 21/12/2013

70/84(BE)

 **Boehringer
Ingelheim**

THUỐC BÁN THEO ĐƠN BÁC SỸ

Thành phần

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 0,375 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 0,26 mg pramipexole.

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 0,75 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 0,52 mg pramipexole.

Mỗi viên nén giải phóng chậm chứa 1,5 mg pramipexole dihydrochloride monohydrate tương đương với 1,05 mg pramipexole.

Tá dược: Hypromellose 2208; Maize starch; Carbomer 941; Colloidal anhydrous silica; Magnesium stearate

Chỉ định

SIFROL được chỉ định điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson vô căn, dùng đơn trị liệu (không cùng levodopa) hoặc kết hợp với levodopa, nghĩa là có thể dùng trong suốt đợt điều trị, cho đến cả giai đoạn muộn khi tác dụng của levodopa lịm dần (wear off) hay không ổn định và xuất hiện sự thất thường trong hiệu quả điều trị (cuối liều hay dao động “on off” “bật tắt”).

Liều dùng và cách dùng

SIFROL viên nén giải phóng chậm là dạng bào chế đường uống của pramipexole dùng một lần duy nhất trong ngày. Nên uống nguyên cả viên với nước, và không được nhai, chia nhỏ hoặc nghiền nát. Có thể dùng cùng hoặc không cùng với thức ăn và nên dùng hàng ngày tại một thời điểm nhất định.

Khi quên không uống một liều, nên uống bù SIFROL viên nén giải phóng chậm trong vòng 12 giờ kể từ thời điểm dùng thường xuyên theo lịch. Nếu quá 12 giờ, nên bỏ liều bị quên và liều tiếp theo nên được sử dụng vào ngày hôm sau tại thời điểm sử dụng thường xuyên.

Điều trị khởi đầu:

Liều dùng tăng dần từ từ, liều khởi đầu là 0,375 mg dạng muối mỗi ngày, rồi tăng liều dần mỗi 5 – 7 ngày. Nếu bệnh nhân không gặp các tác dụng phụ mà không thể chịu được, nên tăng liều dần cho đến khi đạt được tác dụng điều trị tối đa.

Lịch trình tăng liều SIFROL viên nén giải phóng chậm	
Tuần	Tổng liều hàng ngày (mg dạng muối)
1	0,375
2	0,75
3	1,50

Nếu cần tăng liều thêm nữa, cách một tuần nên tăng liều hàng ngày thêm 0,75 mg dạng muối trong thời gian mỗi tuần cho đến liều tối đa là 4,5 mg dạng muối một ngày.

Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tỉ lệ buồn ngủ sẽ tăng lên khi dùng liều cao hơn 1,5 mg/ngày

 **Boehr
Inge
Boehri**

(xem phần Tác dụng phụ).

Bệnh nhân đã dùng SIFROL viên nén có thể chuyển qua sử dụng SIFROL viên giải phóng chậm chỉ sau 1 đêm, với cùng một liều lượng dùng hàng ngày. Sau khi chuyển qua dùng SIFROL viên nén giải phóng chậm, liều lượng có thể điều chỉnh dựa vào đáp ứng điều trị của bệnh nhân (xem mục Dược lực học).

Điều trị duy trì:

Liều dùng cho từng bệnh nhân nên ở trong khoảng từ 0,375 mg dạng muối đến tối đa là 4,5 mg dạng muối mỗi ngày. Trong quá trình tăng liều ở các nghiên cứu then chốt cho thấy hiệu quả đạt được bắt đầu từ liều 1,5 mg dạng muối. Việc chỉnh liều thêm nữa cần dựa trên đáp ứng lâm sàng và sự xuất hiện của các tác dụng ngoại ý. Trong các thử nghiệm lâm sàng, có khoảng 5% bệnh nhân được điều trị ở liều thấp hơn 1,5 mg dạng muối. Trong điều trị bệnh Parkinson giai đoạn tiến triển, liều cao hơn 1,5 mg dạng muối/ngày có thể hữu ích cho bệnh nhân khi có dự định giảm liều pháp levodopa. Người ta khuyến cáo việc giảm liều levodopa trong cả hai trường hợp tăng liều hoặc điều trị duy trì SIFROL tùy thuộc vào phản ứng của từng bệnh nhân.

Ngừng điều trị:

Ngừng đột ngột liều pháp dopaminergic có thể dẫn đến xuất hiện hội chứng an thần kinh ác tính. Vì vậy, cần giảm liều pramipexole từ từ theo tốc độ 0,75 mg dạng muối mỗi ngày cho đến khi liều hàng ngày đạt 0,75 mg dạng muối. Sau đó, liều cần giảm 0,375 mg dạng muối mỗi ngày (xem phần Thận trọng và cảnh báo đặc biệt).

Liều dùng trên bệnh nhân suy thận:

Sự thải trừ pramipexole phụ thuộc vào chức năng thận. Dưới đây là liều lượng được gợi ý khi khởi đầu điều trị:

Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 50 mL/phút không cần phải giảm liều hàng ngày hay tần suất (số lần) dùng thuốc.

Trên bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 30 đến 50 mL/phút, bắt đầu với liều 0,375 mg dạng muối SIFROL viên nén giải phóng chậm mỗi ngày. Nên lưu ý và đánh giá cẩn thận đáp ứng điều trị và mức độ dung nạp trước khi tăng liều dùng hàng ngày sau một tuần. Nếu việc tăng thêm liều dùng là cần thiết, liều dùng nên được tăng là 0,375 mg dạng muối cho mỗi tuần cho đến liều tối đa là 2,25 mg dạng muối mỗi ngày.

Không khuyến cáo điều trị ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine dưới 30 mL/phút với SIFROL viên nén giải phóng chậm do không có dữ liệu có sẵn cho nhóm bệnh nhân này. Nên cân nhắc khi sử dụng SIFROL viên nén trong trường hợp này.

Nên tuân theo các khuyến cáo đưa ra ở trên nếu chức năng thận suy giảm trong quá trình điều trị duy trì.

Liều dùng trên bệnh nhân suy gan:

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

Liều dùng ở trẻ em và thanh thiếu niên:

Không khuyến cáo sử dụng SIFROL ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi do còn thiếu dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả.

Chống chỉ định

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của sản phẩm.

Thận trọng và cảnh báo đặc biệt

Khi kê đơn SIFROL cho bệnh nhân Parkinson bị suy thận, nên giảm liều như hướng dẫn ở mục Liều lượng và cách dùng.

Ảo giác

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

Rối loạn vận động:

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

Ngủ gật và buồn ngủ

Pramipexole có liên quan đến buồn ngủ và ngủ gật, đặc biệt ở bệnh nhân Parkinson. Ngủ gật khi đang thực hiện các hoạt động hàng ngày mà trong một vài trường hợp không biết hoặc không có dấu hiệu báo trước thì ít gặp. Bệnh nhân cần được thông báo và khuyên thận trọng khi lái xe hoặc vận hành máy móc khi điều trị bằng SIFROL. Bệnh nhân có xuất hiện buồn ngủ hoặc ngủ gật cần hạn chế lái xe hoặc vận hành máy móc. Bên cạnh đó, cần cân nhắc giảm liều hoặc ngừng điều trị.

Do có thể có thêm tác dụng cần khuyến cáo bệnh nhân nếu họ có sử dụng các thuốc an thần hoặc rượu (alcohol) cùng pramipexole (xem mục Tương tác thuốc, Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc và Tác dụng phụ).

Rối loạn kiểm soát xung lực và các hành vi xung lực cưỡng bức

Cờ bạc bệnh lý, tăng ham muốn tình dục và hoạt động tình dục cũng được ghi nhận trong điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine cho bệnh nhân Parkinson, trong đó có SIFROL. Vì vậy, cần khuyến cáo để bệnh nhân và người chăm sóc nhận biết về khả năng xảy ra các hành vi rối loạn kiểm soát xung lực và hành vi xung lực cưỡng bức như có thể xảy ra ăn uống quá độ và mua sắm quá độ (compulsive shopping). Nên xem xét giảm liều/ngưng thuốc từ từ.

Bệnh nhân có rối loạn tâm thần

Chỉ điều trị thuốc đồng vận dopamine cho bệnh nhân có rối loạn tâm thần nếu như lợi ích thu được cao hơn nguy cơ.

Cần tránh việc sử dụng đồng thời các thuốc chống loạn thần với pramipexole (xem mục Tương tác thuốc).

Theo dõi thị lực

Cần kiểm tra thị lực định kỳ hoặc khi có rối loạn thị lực.

Bệnh tim mạch nặng

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

Hội chứng an thần kinh ác tính

Sự xuất hiện của các triệu chứng trong hội chứng an thần kinh ác tính cũng được ghi nhận khi ngừng đột ngột liệu pháp dopaminergic (xem phần Liều lượng và cách dùng).

Tương tác thuốc

Gắn kết với protein huyết tương

Pramipexole gắn kết với protein huyết tương với tỉ lệ rất thấp (< 20%) và ít bị biến đổi sinh học ở người. Do đó, ít có khả năng xảy ra tương tác với những thuốc khác mà có ảnh hưởng đến sự gắn kết protein huyết tương hoặc sự thải trừ do biến đổi sinh học.

Mặc dù tương tác với các thuốc kháng cholinergic chưa được nghiên cứu nhưng các thuốc kháng cholinergic bị thải trừ do biến đổi sinh học nên khả năng tương tác là rất thấp. Không có tương tác dược động học với selegiline và levodopa.

Ức chế/cạnh tranh của đường thải trừ chủ động qua thận

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

Dùng đồng thời với levodopa

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

Do có thể có tác dụng phụ, cần khuyến cáo bệnh nhân khi dùng các thuốc an thần khác hoặc chất có cồn khi kèm với pramipexole (xem Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt, Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc và Tác dụng phụ).

Thuốc chống loạn thần

Do có thể có thêm tác dụng, không nên dùng pramipexole cùng với các thuốc chống loạn thần (xem mục Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt).

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

SIFROL có ảnh hưởng lớn đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Có thể xuất hiện ảo giác hoặc buồn ngủ.

Bệnh nhân sử dụng SIFROL có xuất hiện buồn ngủ và/hoặc ngủ gật cần được cảnh báo để ngừng lái xe hoặc tham gia vào các hoạt động mà sự mất tỉnh táo có thể gây thương tích hoặc tử vong cho bản thân họ và người khác (ví dụ khi vận hành máy móc) cho đến khi giải quyết được cơn buồn ngủ và ngủ gật (xem phần Thận trọng và cảnh báo đặc biệt, Tương tác và Tác dụng phụ).

Khả năng sinh sản, thai kỳ và cho con bú

Ảnh hưởng trên phụ nữ có thai và cho con bú chưa được nghiên cứu ở người. Pramipexole không có tính sinh quái thai trên chuột và thỏ, nhưng có độc tính trên phôi chuột cống khi dùng liều độc cho chuột cống mẹ.

Không nên dùng SIFROL trong thai kỳ trừ khi thật cần thiết, nghĩa là chỉ điều trị nếu lợi ích cao hơn nguy cơ đối với thai nhi.

Vì pramipexole ức chế tiết prolactin trên người, nên có thể ức chế sự tiết sữa. Việc pramipexole vào sữa mẹ chưa được nghiên cứu ở phụ nữ. Ở chuột cống, nồng độ của chất có hoạt tính – liên quan đến hoạt tính phóng xạ được xác định trong sữa chuột mẹ cao hơn trong huyết tương. Do còn thiếu các dữ liệu trên người, không nên dùng

SIFROL trong thời gian cho con bú. Tuy nhiên, nếu không thể tránh khỏi việc sử dụng thuốc trong thời gian này, hãy ngừng việc cho con bú.

Chưa có bất kỳ nghiên cứu nào được thực hiện trên khả năng sinh sản. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra ảnh hưởng gây hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến khả năng sinh sản trên giống đực.

Tác dụng phụ

Các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra

Các tác dụng không mong muốn sau có thể xảy ra sau khi dùng SIFROL: mơ bất thường, hay quên, suy tim, biểu hiện hành vi của hiện tượng rối loạn kiểm soát xung lực và hành vi xung lực cưỡng bức như ăn uống vô độ, mua sắm quá độ (compulsive shopping), tăng hoạt động tình dục và cờ bạc bệnh lý; lú lẫn, táo bón, hoang tưởng, chóng mặt, rối loạn vận động, khó thở, mệt mỏi, ảo giác, nhức đầu, nấc, tăng động, hạ huyết áp, ăn nhiều (ăn uống vô độ), mất ngủ, rối loạn ham muốn tình dục, buồn nôn, hoang tưởng (paranoia), phù ngoại biên, viêm phổi, ngứa, phát ban và phản ứng quá mẫn khác; bồn chồn (không yên), buồn ngủ, ngủ gật, ngất, rối loạn thị lực kể cả chứng nhìn một thành hai, nhìn mờ và giảm thị lực, nôn, tăng cân, giảm cân kể cả giảm cảm giác ngon miệng.

Dựa trên phân tích các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, bao gồm 1778 bệnh nhân bị Parkinson dùng pramipexole và 1297 bệnh nhân dùng giả dược, tác dụng phụ của thuốc được ghi nhận ở cả hai nhóm. 67% bệnh nhân dùng SIFROL và 54% bệnh nhân dùng giả dược cho biết gặp ít nhất một tác dụng phụ.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo trong bảng dưới đây là những tác dụng xuất hiện với tỷ lệ 0,1% hoặc cao hơn ở những bệnh nhân điều trị với pramipexole và được báo cáo thường xuyên hơn một cách đáng kể ở những bệnh nhân dùng pramipexole so với dùng giả dược, hoặc khi các hiện tượng đó được cân nhắc là có liên quan về mặt lâm sàng. Các tác dụng phụ chủ yếu có mức độ nhẹ đến trung bình, thường xuất hiện ở giai đoạn đầu khi điều trị và thường có xu hướng mất đi khi tiếp tục điều trị.

Theo phân loại hệ cơ quan trong cơ thể, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo mức độ tần xuất (số bệnh nhân được cho là có xuất hiện phản ứng), sử dụng phân loại sau: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ tới $<1/10$); không phổ biến ($\geq 1/1.000$ tới $<1/100$); hiếm ($\geq 1/10.000$ tới $<1/1000$), rất hiếm ($<1/10.000$); không biết (không thể ước đoán từ dữ liệu sẵn có).

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và loạn khuẩn	
Không phổ biến	Viêm phổi
Rối loạn tâm thần	
Phổ biến	Mơ bất thường, biểu hiện hành vi của rối loạn kiểm soát xung lực và xung lực cưỡng bức, lú lẫn, ảo giác, mất ngủ, bồn chồn không yên
Không phổ biến	Mua sắm quá độ (Compulsive shopping), ảo tưởng, tăng ham muốn tình dục, tăng hoạt động tình dục, hoang tưởng (paranoia), cờ bạc bệnh lý
Không biết	Ăn uống vô độ, ăn nhiều
Rối loạn hệ thần kinh	

Rất phổ biến	Buồn ngủ, rối loạn vận động, chóng mặt
Phổ biến	Hay quên, đau đầu
Không phổ biến	Tăng động, ngủ gật, ngất
Rối loạn mắt	
Phổ biến	Rối loạn thị lực kể cả nhìn mờ và giảm thị lực
Rối loạn hệ thống tiêu hóa	
Rất phổ biến	Buồn nôn
Phổ biến	Táo bón, nôn
Rối loạn da và mô dưới da	
Không phổ biến	Tăng nhạy cảm, ngứa, phát ban
Rối loạn toàn thân và tại vị trí sử dụng	
Phổ biến	Mệt mỏi, Phù ngoại biên
Rối loạn khi khám	
Phổ biến	Giảm cân
Không phổ biến	Tăng cân

Các tác dụng không mong muốn thường gặp ($\geq 5\%$) trên các bệnh nhân Parkinson dùng pramipexole nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược là buồn ngủ, rối loạn vận động, hạ huyết áp, chóng mặt, buồn ngủ, mất ngủ, táo bón, ảo giác, đau đầu và mệt mỏi. Tỷ lệ buồn ngủ tăng lên khi liều cao hơn 1,5 mg dạng muối/ ngày (xem phần Liều lượng và cách dùng). Tác dụng phụ thường gặp khi dùng kết hợp với levodopa là rối loạn vận động. Hạ huyết áp khi bắt đầu điều trị, đặc biệt khi tăng liều pramipexole quá nhanh.

Buồn ngủ

Tác dụng phụ phổ biến khi điều trị với pramipexole là buồn ngủ và không phổ biến là trạng thái buồn ngủ quá nhiều lúc ban ngày và ngủ gật (xem mục Thận trọng và Cảnh báo đặc biệt).

Rối loạn tình dục

Không phổ biến có tác dụng không mong muốn gây rối loạn tình dục khi dùng pramipexole (tăng hoặc giảm)

Rối loạn kiểm soát xung lực và các hành vi xung lực cưỡng bức

Bệnh nhân điều trị bệnh Parkinson với các chất đối kháng dopamine, kể cả SIFROL, đặc biệt ở những liều cao đã được báo cáo xuất hiện những dấu hiệu của bệnh cờ bạc bệnh lý, tăng ham muốn tình dục và tăng hoạt động, nhìn chung thường hồi phục khi giảm liều hoặc ngừng điều trị. Xem mục Cảnh báo và Thận trọng đặc biệt.

Trong các nghiên cứu lâm sàng và dữ liệu hậu mãi, đã có báo cáo suy tim ở những bệnh nhân điều trị với pramipexole. Trong một nghiên cứu dịch tễ học, sử dụng pramipexole có liên quan đến tăng nguy cơ suy tim so với những bệnh nhân không dùng pramipexole. Chưa giải thích được một mối liên quan giữa pramipexole và suy tim.

Trong một nghiên cứu hồi cứu cắt ngang và có kiểm soát trường hợp bao gồm 3,090 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson, 13,6% bệnh nhân dùng trị liệu dopaminergic hoặc không

dopaminergic có triệu chứng của một rối loạn kiểm soát xung lực trong vòng 6 tháng cuối. Các biểu hiện quan sát được bao gồm cờ bạc bệnh lý, mua sắm quá độ (compulsive shopping), ăn uống vô độ, và có hành vi tình dục cưỡng bức (tăng hoạt động tình dục). Các yếu tố nguy cơ độc lập có thể của việc rối loạn kiểm soát xung lực kể cả khi điều trị với dopaminergic và dùng những liều cao dopaminergic, bệnh nhân ít tuổi (≤ 65 tuổi), chưa lập gia đình và gia đình có tiền sử đã được báo cáo là có những hành vi cờ bạc.

Thông báo cho bác sỹ biết các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Quá liều

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

Tính chất dược lý

Nhóm dược lý điều trị: chất đồng vận dopamine, mã ATC: N04BC05.

Pramipexole là chất đồng vận dopamine kết gắn chọn lọc và đặc hiệu cao với phân nhóm thụ thể dopamin D₂, và có ái lực ưu tiên với thụ thể D₃; hoạt chất này có hoạt tính nội tại hoàn toàn.

Pramipexole làm giảm bớt các rối loạn vận động trong bệnh Parkinson bằng cách kích thích các thụ thể dopamine trong thể vân. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy pramipexole ức chế sự tổng hợp, giải phóng và quay vòng (luân chuyển) dopamine.

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

Pramipexole giảm bớt các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Parkinson vô căn. Các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng bao gồm khoảng 1800 bệnh nhân với thang điểm Hoehn và Yahr giai đoạn I – V điều trị với pramipexole. Ngoài ra, có xấp xỉ 1000 bệnh nhân trong giai đoạn bệnh tiến triển, đã được điều trị kèm liệu pháp levodopa và có biến chứng vận động.

Trong giai đoạn sớm và tiến triển của bệnh Parkinson, hiệu quả của pramipexole trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng được duy trì trong suốt thời gian khoảng 6 tháng. Trong các nghiên cứu mở tiếp theo, hiệu quả kéo dài hơn 3 năm mà không thấy dấu hiệu suy giảm.

Trong nghiên cứu thử nghiệm có đối chứng mù đôi kéo dài 2 năm điều trị khởi đầu với pramipexole, biến chứng vận động đã chậm lại và giảm so với điều trị khởi đầu bằng levodopa. Việc chậm xuất hiện các biến chứng vận động khi điều trị bằng pramipexole cần được cân bằng với sự cải thiện đáng kể các chức năng vận động khi điều trị bằng

levodopa (đo bằng sự thay đổi trung bình của thang điểm UPDRS). Tỷ lệ mới xuất hiện ảo giác và buồn ngủ cao hơn trong giai đoạn tăng liều trong nhóm dùng pramipexole. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa trong giai đoạn duy trì liều. Đây là điểm cần lưu ý khi điều trị khởi đầu bằng pramipexole cho bệnh nhân Parkinson.

Tính an toàn và hiệu quả của SIFROL viên nén giải phóng chậm trong điều trị bệnh Parkinson đã được đánh giá trong chương trình phát triển dược phẩm đa quốc gia bao gồm ba nghiên cứu có kiểm soát, ngẫu nhiên. Hai thử nghiệm được tiến hành trên những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm và một thử nghiệm tiến hành trên những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson tiến triển.

Tính ưu việt của SIFROL viên nén giải phóng chậm so với giả dược đã được mô tả sau 18 tuần điều trị dựa vào cả hai tiêu chí hiệu quả chính (thang điểm UPDRS phần II + III) và tiêu chí phụ then chốt (tỷ lệ đáp ứng CGI-I và PGI-I) trong một thử nghiệm mù đôi, có so sánh giả dược bao gồm 539 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm. Hiệu quả duy trì đã cho thấy ở những bệnh nhân được điều trị 33 tuần. SIFROL viên nén giải phóng chậm không thua kém so với viên nén pramipexole giải phóng nhanh khi đánh giá trên thang điểm UPDRS Phần II + III ở tuần thứ 33.

Trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có so sánh với giả dược bao gồm 517 bệnh nhân mắc bệnh Parkinson tiến triển đã được điều trị đồng thời với levodopa cho thấy tính ưu việt của SIFROL viên nén giải phóng chậm so với giả dược sau 18 tuần điều trị dựa trên các tiêu chí hiệu quả chính (thang điểm UPDRS Phần II+III) và tiêu chí phụ then chốt chủ yếu (thời gian không đáp ứng với thuốc).

Tính hiệu quả và khả năng dung nạp khi chuyển từ dạng SIFROL viên nén sang dạng viên nén giải phóng kéo dài tại cùng một liều dùng hàng ngày đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng mù đôi ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson giai đoạn sớm. Hiệu quả đã được duy trì ở 87 trong số 103 bệnh nhân chuyển sang dùng SIFROL viên nén giải phóng chậm. Ngoài 87 bệnh nhân này, 82,8% số bệnh nhân không thay đổi liều dùng, 13,8% tăng và 3,4% giảm liều dùng. Một nửa trong số 16 bệnh nhân không đáp ứng tiêu chí cho duy trì hiệu quả theo thang điểm UPDRS phần II + III, thay đổi so với thời điểm bắt đầu (base line) là không có liên quan về mặt lâm sàng. Chỉ có một bệnh nhân chuyển sang sử dụng SIFROL viên nén giải phóng chậm là có tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc và dẫn đến ngừng dùng thuốc.

Dược động học

Pramipexole được hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Sinh khả dụng tuyệt đối lớn hơn 90 %.

Trong một thử nghiệm giai đoạn I, khi đánh giá pramipexole viên nén giải phóng nhanh và viên nén giải phóng chậm ở trạng thái đói, nồng độ cực tiểu và nồng độ đỉnh trong huyết tương (C_{min} , C_{max}) và diện tích dưới đường cong (AUC) của cùng liều dùng hàng ngày của SIFROL viên nén giải phóng chậm dùng một lần trong ngày và SIFROL viên nén dùng 3 lần một ngày là tương đương nhau.

Dùng một lần mỗi ngày SIFROL viên nén giải phóng kéo dài làm giảm tần xuất thay đổi thất thường hàm lượng pramipexole huyết tương trong 24 giờ so với 3 lần mỗi ngày khi dùng SIFROL viên nén giải phóng nhanh.

Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau khoảng 6 giờ sau khi dùng SIFROL viên nén giải phóng kéo dài một lần mỗi ngày. Trạng thái cân bằng đạt được muộn nhất sau 5 ngày khi tiếp tục điều trị.

Dùng cùng với thức ăn nhìn chung không ảnh hưởng tới sinh khả dụng của pramipexole. Ăn thức ăn có độ béo cao làm tăng nồng độ đỉnh (C_{max}) khoảng 24% sau khi dùng liều đơn và khoảng 20% sau khi dùng đa liều và làm chậm khoảng 2 giờ để đạt được nồng độ đỉnh ở người tình nguyện khỏe mạnh). Diện tích dưới đường cong toàn phần (AUC) không bị ảnh hưởng khi dùng cùng với thức ăn. Việc tăng C_{max} được xem như không có liên quan về mặt lâm sàng. Trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III, tính an toàn và hiệu quả của SIFROL viên nén giải phóng chậm đã được thiết lập khi bệnh nhân được hướng dẫn tham gia vào nghiên cứu dùng thuốc mà không dùng kèm với thức ăn.

Trong khi trọng lượng cơ thể không có ảnh hưởng lên AUC, nhưng đã cho thấy ảnh hưởng trên thể tích phân bố và do vậy ảnh hưởng lên nồng độ đỉnh C_{max} . Giảm trọng lượng cơ thể khoảng 30kg dẫn đến làm tăng C_{max} khoảng 45%. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng giai đoạn III ở những bệnh nhân mắc bệnh Parkinson cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng giữa cân nặng trên hiệu quả điều trị và khả năng dung nạp SIFROL viên nén giải phóng chậm.

Pramipexole cho thấy được động học tuyến tính và nồng độ trong huyết tương thay đổi nhỏ trên bệnh nhân. Ở người, pramipexole liên kết với protein ở tỷ lệ rất thấp (< 20%) và thể tích phân bố lớn (400 L). Đã quan sát thấy nồng độ trong mô não cao ở chuột cống (xấp xỉ 8 lần so với nồng độ trong huyết tương).

Trên người, pramipexole chỉ được chuyển hóa ở một mức độ nhỏ.

Pramipexole được đào thải chủ yếu qua thận dưới dạng không chuyển hóa. Khoảng 90% lượng thuốc được đánh dấu với ^{14}C được bài tiết qua thận, trong khi ít hơn 2% được tìm thấy trong phân. Tổng thanh thải của pramipexole vào khoảng 500 mL/phút và độ thanh thải ở thận vào khoảng 400 mL/phút. Thời gian bán thải ($t_{1/2}$) thay đổi từ 8 giờ ở người còn trẻ đến 12 giờ ở người cao tuổi.

Bảo quản

Bảo quản dưới 30°C

Bảo quản nguyên trong bao bì tránh ánh sáng

Dạng trình bày

Vì OPA/aluminium/PVC-aluminium.

Mỗi vỉ chứa 10 viên nén giải phóng chậm.

Hộp carton chứa 3 vỉ (30 viên nén giải phóng chậm).

Sản xuất bởi

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger str. 173. 55216 Ingelheim am Rhein, Đức

Hạn dùng : 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi sử dụng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến của Bác sỹ
Không sử dụng quá hạn ghi trên bao thuốc
Bảo quản nơi an toàn ngoài tầm tay trẻ em



03 June 2013

Director of Applicant
Lu Bihong



**Boehringer
Ingelheim**

Boehringer Ingelheim International GmbH



PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh



nbH