



Rx

## SLAMGALIN

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc*

*Để xa tầm tay trẻ em*

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng*

### 1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

*Thành phần dược chất:* Pregabalin 200 mg

*Thành phần tá dược:* Cellulose vi tinh thể 101, calci carbonat, tinh bột ngô, HPMC 6 cps, natri lauryl sulfat, natri croscarmellose, magnesi stearat, nang gelatin rỗng (đỏ - trắng)

### 2. DẠNG BẢO CHẾ

Viên nang cứng.

Mô tả: Viên nang cứng màu đỏ - trắng, bột thuốc trong nang màu trắng đến trắng ngà, nắp và thân khít, không biến dạng, không nứt vỡ, thuốc không rơi ra ngoài.

### 3. CHỈ ĐỊNH

*Đau do nguyên nhân thần kinh*

Pregabalin được chỉ định để điều trị đau thần kinh ngoại vi và trung ương ở người lớn.

*Động kinh*

Pregabalin được chỉ định để điều trị hỗ trợ cơn động kinh cục bộ, có hoặc không kèm theo cơn động kinh toàn thể thứ phát ở người lớn.

*Rối loạn lo âu lan tỏa (GAD)*

Pregabalin được chỉ định để điều trị rối loạn lo âu lan tỏa (GAD) ở người lớn.

### 4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Khoảng liều từ 150-600 mg mỗi ngày được chia làm 2-3 lần.

Pregabalin được dùng đường uống, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Khuyến cáo sử dụng dạng bào chế phù hợp với liều dùng.

*Đau thần kinh*

Điều trị với pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 3-7 ngày điều trị, và nếu cần có thể tăng liều lên tối đa 600 mg/ngày sau khoảng 7 ngày điều trị thêm.

*Động kinh*

Điều trị với pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 1 tuần. Có thể tăng liều lên tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

**Rối loạn lo âu lan tỏa**

Khoảng liều 150-600 mg/ngày chia làm 2-3 lần. Cần thường xuyên đánh giá lại nhu cầu điều trị.

Điều trị với pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg/ngày. Tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng lên 300 mg/ngày sau 1 tuần điều trị. Sau khi điều trị thêm 1 tuần, liều dùng có thể tăng tới 450 mg/ngày. Có thể tăng liều lên tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

**Ngừng sử dụng pregabalin**

Nếu phải ngừng dùng pregabalin, cần giảm dần liều trong thời gian tối thiểu 1 tuần.

**Bệnh nhân suy thận**

Pregabalin chủ yếu được bài tiết qua thận dưới dạng không đổi. Do độ thanh thải của pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin, việc giảm liều ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận phải tùy theo từng bệnh nhân và độ thanh thải creatinin ( $Cl_{cr}$ ).

Pregabalin được loại bỏ khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu (50% lượng 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, một liều bổ sung nên được dùng ngay sau mỗi buổi thẩm tách kéo dài 4 giờ (xem bảng 1).

*Bảng 1: Điều chỉnh liều pregabalin theo chức năng thận*

Độ thanh thải creatinin ( $Cl_{cr}$ ) (mL/phút)	Tổng liều pregabalin mỗi ngày		Chế độ liều
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
$Cl_{cr} \geq 60$	150	600	2-3 lần/ngày
$30 \leq Cl_{cr} < 60$	75	300	2-3 lần/ngày
$15 \leq Cl_{cr} < 30$	25-50	150	2-3 lần/ngày
$Cl_{cr} < 15$	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ sung sau khi thẩm tách máu (mg)			
	25	100	Liều duy nhất

**Bệnh nhân suy gan**

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan.

**Trẻ em**

Độ an toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên (12-17 tuổi) chưa được thiết lập.

**Người cao tuổi**

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

**5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

Quá mẫn với pregabalin và bất kỳ thành phần nào của thuốc.

**6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**

***Bệnh nhân đái tháo đường***

Một số bệnh nhân đái tháo đường bị tăng cân khi dùng pregabalin có thể cần điều chỉnh việc dùng các thuốc hạ đường huyết.

***Phản ứng quá mẫn***

Đã có báo cáo sau khi lưu hành của pregabalin về phản ứng quá mẫn, bao gồm các trường hợp phù mạch. Cần ngừng ngay pregabalin nếu có triệu chứng phù mạch, như sưng trên mặt, quanh miệng, hoặc đường hô hấp trên.

***Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCARs - Severe cutaneous adverse reactions)***

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), có thể đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, hiếm khi được báo cáo liên quan đến việc điều trị bằng pregabalin. Khi kê đơn pregabalin, nên thông báo cho bệnh nhân về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng trên da, nên ngừng sử dụng pregabalin ngay lập tức và cân nhắc điều trị thay thế (nếu thích hợp).

***Chóng mặt, buồn ngủ, mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần***

Điều trị bằng pregabalin thường gây chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các tai nạn chấn thương (ngã) ở người cao tuổi. Mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần đã được báo cáo trong quá trình lưu hành thuốc. Vì vậy, bệnh nhân nên thận trọng cho đến khi quen với những ảnh hưởng tiềm ẩn của thuốc.

***Các ảnh hưởng trên thị giác***

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin có tỷ lệ nhìn mờ cao hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược mà đa số các trường hợp này đều khỏi khi vẫn tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng đã tiến hành thử nghiệm về mắt, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi tầm nhìn, tỷ lệ những thay đổi ở đáy mắt ở những bệnh nhân dùng pregabalin cao hơn ở những bệnh nhân dùng giả dược.

Trong quá trình lưu hành thuốc, tác dụng không mong muốn về thị giác cũng đã được báo cáo, bao gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc các thay đổi về thị lực khác, đa số là tạm thời. Ngừng dùng pregabalin có thể giải quyết hoặc cải thiện các triệu chứng về thị giác này.

***Suy thận***

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo và ở một số trường hợp ngừng dùng pregabalin đã cho thấy phản ứng có hại này có khả năng hồi phục.

#### ***Ngừng kết hợp với thuốc chống động kinh***

Chưa có dữ liệu đầy đủ về việc ngừng kết hợp với các thuốc chống động kinh khác để tiến đến việc đơn trị với pregabalin, một khi đã đạt được việc kiểm soát cơn động kinh với pregabalin trong trường hợp phối hợp.

#### ***Suy tim sung huyết***

Đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc về suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân dùng pregabalin. Những phản ứng này chủ yếu gặp ở người cao tuổi bị tổn thương tim mạch trong quá trình điều trị bằng pregabalin đối với chỉ định bệnh thần kinh. Nên sử dụng thận trọng pregabalin ở những bệnh nhân này. Khi ngừng dùng pregabalin, phản ứng này sẽ hết.

#### ***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 gặp các tác dụng không mong muốn nói chung ở hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là buồn ngủ gia tăng. Điều này có thể là do tác dụng hiệp đồng bởi các thuốc dùng đồng thời (ví dụ thuốc chống co cứng) cần thiết cho tình trạng này. Điều này cần được xem xét khi kê đơn pregabalin.

#### ***Suy hô hấp***

Đã có báo cáo về tình trạng ức chế hô hấp nặng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, mắc bệnh về hô hấp hoặc thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời thuốc ức chế thần kinh trung ương và người cao tuổi có thể có nguy cơ cao gặp phản ứng có hại nghiêm trọng này. Có thể cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

#### ***Ý định và hành vi tự tử***

Ý định và hành vi tự tử đã được báo cáo ở bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh trong nhiều chỉ định. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược của các thuốc chống động kinh cũng cho thấy nguy cơ có ý định và hành vi tự tử tăng nhẹ. Chưa biết cơ chế của nguy cơ này. Các trường hợp có ý định và hành vi tự tử đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin sau khi thuốc lưu hành. Một nghiên cứu dịch tễ sử dụng thiết kế nghiên cứu tự kiểm soát (so sánh thời gian điều trị với thời gian không điều trị ở từng bệnh nhân) cho thấy bằng chứng về sự gia tăng nguy cơ khởi phát hành vi tự tử và tử vong do tự tử ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin. Bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) cần tìm tư vấn y tế khi xuất hiện các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử. Bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu của ý định và hành vi tự tử và xem xét điều trị phù hợp. Việc ngừng điều trị bằng pregabalin nên được xem xét trong trường hợp có ý định và hành vi tự tử.

#### ***Suy giảm chức năng đường tiêu hóa dưới***

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

#### ***Sử dụng đồng thời với các opioid***

Cần thận trọng khi kê đơn pregabalin đồng thời với các opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu bệnh - chứng trên người sử dụng opioid, những bệnh nhân dùng pregabalin đồng thời với opioid có nguy cơ tử vong do opioid cao hơn so với chỉ dùng opioid đơn độc (tỷ số chênh hiệu chỉnh [aOR], 1,68 [95% CI, 1,19-2,36]). Sự gia tăng nguy cơ này được ghi nhận ở liều pregabalin thấp ( $\leq 300$  mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04-2,22]) và nguy cơ có xu hướng tăng ở liều pregabalin cao ( $> 300$  mg, aOR 2,51 [95% CI 1,24-5,06]).

#### ***Dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc***

Pregabalin có thể gây lệ thuộc thuốc, có thể xảy ra ở liều điều trị. Các trường hợp dùng sai và lạm dụng thuốc đã được báo cáo. Bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ cao bị dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc pregabalin, và nên thận trọng khi sử dụng pregabalin ở những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn pregabalin, nên đánh giá cẩn thận nguy cơ dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc thuốc của bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin cần được theo dõi các triệu chứng khi dùng sai, lạm dụng hoặc lệ thuộc pregabalin, như tăng dung nạp thuốc, tăng liều, hành vi tìm kiếm thuốc.

#### ***Triệu chứng cai thuốc***

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, triệu chứng cai thuốc đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các triệu chứng bao gồm: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Sự xuất hiện của các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng pregabalin có thể cho thấy sự lệ thuộc thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu cần ngừng pregabalin, nên ngừng từ từ trong tối thiểu 1 tuần mà không phụ thuộc vào chỉ định điều trị.

Co giật, bao gồm cả trạng thái động kinh và co giật cơn lớn, có thể xảy ra trong quá trình sử dụng pregabalin hoặc ngay sau khi ngừng dùng pregabalin.

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

#### ***Bệnh não***

Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo, chủ yếu ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý nền có thể dẫn đến bệnh não.

#### ***Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/Tránh thai***

Sử dụng pregabalin trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể gây ra dị tật bẩm sinh nặng cho thai nhi. Không nên dùng pregabalin trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong quá trình điều trị.

## **7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ**

### ***Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản/Tránh thai***

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng các biện pháp tránh thai có hiệu quả trong quá trình điều trị.

### ***Phụ nữ có thai***

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

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

### ***Dị tật bẩm sinh nặng***

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

Nguy cơ mắc dị tật bẩm sinh nặng của nhóm trẻ phơi nhiễm pregabalin trong ba tháng đầu cao hơn một chút so với nhóm không phơi nhiễm (tỷ số hiện mắc hiệu chỉnh và khoảng tin cậy 95%: 1,14 [0,96-1,35]) và so với nhóm phơi nhiễm lamotrigin (1,29 [1,01-1,65]) hoặc duloxetine (1,39 [1,07-1,82]).

Các phân tích về các dị tật cụ thể cho thấy nguy cơ mắc dị tật cao hơn ở hệ thần kinh, mắt, khe hở xương hàm, tiết niệu và sinh dục, nhưng với số lượng rất ít 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).

### ***Phụ nữ cho con bú***

Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ. Chưa biết ảnh hưởng của pregabalin trên trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ. Quyết định ngừng cho con bú hay ngừng dùng pregabalin cần cân nhắc đến lợi ích của việc cho con bú và lợi ích của việc điều trị cho người mẹ.

### ***Khả năng sinh sản***

Chưa có dữ liệu lâm sàng về ảnh hưởng của pregabalin đến khả năng sinh sản của phụ nữ.

Trong một thử nghiệm lâm sàng đánh giá ảnh hưởng của pregabalin về khả năng di động của tinh trùng, các đối tượng nam khỏe mạnh được dùng pregabalin ở liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị, không có ảnh hưởng trên khả năng di động của tinh trùng.

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống cái đã cho thấy những ảnh hưởng xấu trên khả năng sinh sản. Nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống đực đã cho thấy những ảnh hưởng xấu trên khả năng sinh sản và sự phát triển. Chưa biết sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này.

## 8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Pregabalin có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Pregabalin có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động nguy hiểm khác cho đến khi biết được thuốc có ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này hay không.

## 9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

### Tương tác của thuốc:

Vì pregabalin được bài tiết chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi nên thuốc được chuyển hóa không đáng kể ở người (< 2% liều dùng được thu hồi trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa), không ức chế sự chuyển hóa thuốc *in vitro*, và không gắn kết với protein huyết tương, không gây hoặc chịu tương tác về dược động học.

### *Các nghiên cứu in vivo và phân tích dược động học quần thể*

Theo đó, các nghiên cứu *in vivo* không ghi nhận các tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon hay ethanol. Phân tích dược động học quần thể cho thấy thuốc điều trị đái tháo đường dạng uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabin và topiramate không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến độ thanh thải pregabalin.

### *Thuốc tránh thai đường uống, norethisteron và/hoặc ethinyl estradiol*

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

### *Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương*

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

Trong quá trình lưu hành thuốc, đã có báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở bệnh nhân dùng pregabalin và các opioid và/hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Pregabalin làm tăng sự suy giảm chức năng nhận thức và chức năng vận động thô gây ra bởi oxycodon.

### *Tương tác thuốc và người cao tuổi*

Các nghiên cứu về tương tác dược lực học đặc hiệu ở người tình nguyện cao tuổi chưa được thực hiện. Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

### 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

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

Trong bảng 2 dưới đây, tất cả các phản ứng có hại xảy ra với tần suất cao hơn giả dược và ở nhiều hơn 1 bệnh nhân, được liệt kê theo hệ cơ quan 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 ( $\geq 1/10\ 000$  đến  $< 1/1000$ ), rất hiếm gặp ( $< 1/10000$ ), chưa rõ tần suất (chưa thể ước lượng từ dữ liệu sẵn có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần.

Các phản ứng có hại cũng có thể liên quan đến bệnh lý có từ trước và/hoặc các thuốc dùng đồng thời.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỷ lệ các phản ứng có hại nói chung, các phản ứng có hại trên thần kinh trung ương và đặc biệt là buồn ngủ tăng lên.

Các phản ứng được báo cáo thêm trong quá trình thuốc lưu hành được in nghiêng trong bảng bên dưới.

*Bảng 2: Tác dụng không mong muốn (ADR) của pregabalin*

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
<b>Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng</b>	
Thường gặp	Viêm mũi họng
<b>Rối loạn máu và hệ bạch huyết</b>	
Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính
<b>Rối loạn miễn dịch</b>	
Ít gặp	<i>Quá mẫn</i>
Hiếm gặp	<i>Phù mạch, phản ứng dị ứng</i>
<b>Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng</b>	
Thường gặp	Tăng cảm giác thèm ăn
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết

<b>Rối loạn tâm thần</b>	
Thường gặp	Tâm trạng nóng giận, lú lẫn, cáu kỉnh, mất định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục
Ít gặp	Áo giác, hoảng sợ, bồn chồn, dễ kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng phần chấn, <i>hung hăng</i> , tâm trạng thất thường, mất nhân cách, khó diễn đạt bằng ngôn ngữ, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, mất khoái cảm, thờ ơ
Hiếm gặp	Mất phản xạ có điều kiện, hành vi tự tử, ý định tự tử
Chưa rõ	<i>Lệ thuộc thuốc</i>
<b>Rối loạn thần kinh</b>	
Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ, nhức đầu
Thường gặp	Mất điều hòa, phối hợp bất thường, run, loạn vận ngôn, hay quên, suy giảm trí nhớ, rối loạn tập trung, dị cảm, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm
Ít gặp	Ngất, trạng thái 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 chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, <i>sa sút tinh thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác nóng rát, mất vị giác, <i>khó chịu</i>
Hiếm gặp	<i>Co giật</i> , loạn khứu giác, giảm chức năng vận động, chứng khó viết, parkinson
<b>Rối loạn thị giác</b>	
Thường gặp	Nhìn mờ, nhìn đôi
Ít gặp	Mất thị lực ngoại vi, rối loạn thị giác, sung mắt, giảm tầm nhìn, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng tiết nước mắt, kích ứng mắt
Hiếm gặp	<i>Mất thị lực</i> , <i>viêm giác mạc</i> , nhìn chập chờn, thay đổi nhận thức chiều sâu thị giác, giãn đồng tử, lác mắt, lóa mắt
<b>Rối loạn tai và ốc tai</b>	
Thường gặp	Chóng mặt
Ít gặp	Tăng thính lực
<b>Rối loạn tim</b>	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp xoang chậm, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>Kéo dài khoảng QT</i> , nhịp xoang nhanh, loạn nhịp xoang
<b>Rối loạn mạch</b>	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng mặt, lạnh ngoại vi

<b>Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất</b>	
Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi
Hiếm gặp	<i>Phù phổi</i> , nghẹn cổ họng
Chưa rõ	Suy hô hấp
<b>Rối loạn tiêu hóa</b>	
Thường gặp	Nôn, <i>buồn nôn</i> , táo bón, <i>tiêu chảy</i> , đầy hơi, chướng bụng, khô miệng
Ít gặp	Trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác ở miệng
Hiếm gặp	Cổ trướng, viêm tụy, <i>sung lười</i> , khó nuốt
<b>Rối loạn gan mật</b>	
Ít gặp	Tăng enzym gan (tăng alanin aminotransferase (ALT) và tăng aspartat aminotransferase (AST))
Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
<b>Rối loạn da và mô dưới da</b>	
Ít gặp	Phát ban có mụn nhỏ ở da, mào đay, tăng tiết mồ hôi, <i>ngứa</i>
Hiếm gặp	<i>Hoại tử biểu bì nhiễm độc</i> , <i>hội chứng Stevens-Johnson</i> , mồ hôi lạnh
<b>Rối loạn cơ xương và mô liên kết</b>	
Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau ở chi, co thắt cổ tử cung
Ít gặp	Sưng khớp, đau cơ, co rút cơ, đau cổ, cứng cơ
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân
<b>Rối loạn thận và tiết niệu</b>	
Ít gặp	Tiểu không tự chủ, khó tiểu
Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, <i>bí tiểu</i>
<b>Rối loạn sinh sản và tuyến vú</b>	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn chức năng tinh dịch, xuất tinh chậm, đau bụng kinh, đau vú
Hiếm gặp	Vô kinh, tiết dịch ở vú, vú to bất thường, <i>vú to ở nam</i>
<b>Rối loạn toàn thân và tại chỗ</b>	
Thường gặp	Phù ngoại vi, phù nề, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi
Ít gặp	Phù toàn thân, <i>phù mắt</i> , tức ngực, đau, sốt, khát nước, ớn lạnh, suy nhược
<b>Xét nghiệm</b>	
Thường gặp	Tăng cân
Ít gặp	Tăng creatin phosphokinase huyết, tăng glucose huyết, giảm số lượng tiểu

	cầu, tăng creatinin huyết, giảm kali huyết, giảm cân
Hiếm gặp	Giảm số lượng bạch cầu

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 triệu chứng bao gồm: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo âu, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, cơ giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt, cho thấy sự lệ thuộc thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

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

### **Trẻ em**

Tính an toàn của pregabalin được quan sát trong 5 nghiên cứu ở trẻ em bị động kinh cục bộ có hoặc không kèm theo động kinh toàn thể thứ phát (nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả trong 12 tuần ở bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, n=295; nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả trong 14 ngày ở bệnh nhân 1 tháng đến dưới 4 tuổi, n=175; nghiên cứu được động học và khả năng dung nạp, n=65; và hai nghiên cứu nhãn mở về độ an toàn trong 1 năm, n=54 và n=431) tương tự các quan sát trong nghiên cứu được thực hiện ở bệnh nhân người lớn bị động kinh. Các biến cố có hại thường gặp nhất được ghi nhận trong nghiên cứu 12 tuần điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, sốt, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi họng. Các biến cố có hại thường gặp nhất được ghi nhận trong nghiên cứu 14 ngày điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và sốt.

**Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.**

## **11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ**

Trong quá trình lưu hành thuốc, các phản ứng có hại thường gặp nhất khi dùng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, trạng thái lú lẫn, kích động và bồn chồn. Động kinh cũng được báo cáo. Hiếm gặp trường hợp hôn mê.

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

## **12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC**

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh

Mã ATC: N03AX16

Pregabalin có cấu trúc tương tự gamma aminobutyric acid [(S)-3-(aminomethyl)-5-acid methylhexanoic].

### **Cơ chế tác dụng**

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

### ***Độ an toàn và hiệu quả lâm sàng***

#### ***Đau thần kinh***

Hiệu quả đã được chứng minh trong các nghiên cứu trên bệnh nhân mắc bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây thần kinh sau zona và tổn 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 đối chứng trong 13 tuần với liều dùng 2 lần/ngày và trong 8 tuần với liều dùng 3 lần/ngày. Nhìn chung, các dữ liệu về an toàn và hiệu quả của chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng lên đến 12 tuần đối với cả đau thần kinh ngoại biên và trung ương, đã quan sát thấy có sự giảm cơn đau trong tuần thứ nhất và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

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

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

#### ***Động kinh***

##### ***Điều trị hỗ trợ***

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

Đã ghi nhận có sự giảm tần suất các cơn động kinh ở tuần thứ nhất.

##### ***Trẻ em***

Độ an toàn và hiệu quả của pregabalin trong điều trị hỗ trợ bệnh động kinh ở bệnh nhân nhi dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên chưa được thiết lập.

##### ***Đơn trị liệu (với bệnh nhân mới được chẩn đoán)***

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 1 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong thời gian 56 tuần với liều dùng 2 lần/ngày. Pregabalin có kết quả kém hơn so với lamotrigin dựa trên các chỉ tiêu lâm sàng thu được trong 6 tháng. Pregabalin và lamotrigin có độ an toàn tương tự nhau và được dung nạp tốt.

##### ***Rối loạn lo âu lan tỏa***

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong thời gian 4-6 tuần, 1 nghiên cứu trên bệnh nhân lớn tuổi trong thời gian 8 tuần và 1 nghiên cứu mù đôi dự phòng tái phát dai hạn với giai đoạn dự phòng tái phát trong 6 tháng.

Đã ghi nhận có sự giảm các triệu chứng của rối loạn lo âu lan tỏa theo thang đánh giá mức độ lo âu Hamilton (HAM-A) trong tuần thứ nhất.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (thời gian 4-8 tuần), 52% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 38% bệnh nhân dùng giả dược đã cải thiện ít nhất 50% tổng điểm HAM-A từ lúc ban đầu cho tới khi kết thúc điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin có tỷ lệ nhìn mờ cao hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược mà đa số các trường hợp này đều khỏi khi vẫn tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có đối chứng đã tiến hành thử nghiệm về mắt (bao gồm kiểm tra thị lực, kiểm tra thị trường, kiểm tra giãn nở nội soi) trên hơn 3600 bệnh nhân, 6,5% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 4,8% bệnh nhân dùng giả dược bị giảm thị lực. 12,4% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 11,7% bệnh nhân dùng giả dược có những thay đổi về thị trường. 1,7% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 2,1% bệnh nhân dùng giả dược có những thay đổi giãn nở khi nội soi.

### **13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC**

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

#### ***Hấp thu***

Pregabalin được hấp thu nhanh khi uống lúc đói, nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được trong vòng 1 giờ với 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, trạng thái ổn định đạt được trong vòng 24-48 giờ. Tỷ lệ hấp thu của pregabalin giảm khi dùng cùng thức ăn dẫn đến  $C_{max}$  giảm khoảng 25-30% và làm chậm  $t_{max}$  khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, dùng pregabalin cùng với thức ăn không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến mức độ hấp thu pregabalin.

#### ***Phân bố***

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

#### ***Chuyển hóa***

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

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

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang thẩm tách máu.

#### ***Tuyến tính/không tuyến tính***

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Độ biến thiên dược động học giữa các đối tượng với pregabalin là thấp (< 20%). Các đặc tính dược động học của chế độ đa liều có thể dự đoán được từ các dữ liệu của liều đơn. Vì vậy không cần thiết phải kiểm tra định kỳ nồng độ pregabalin trong huyết tương.

#### ***Giới tính***

Các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy giới tính không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng đến nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

#### ***Suy thận***

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Thêm vào đó, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương qua thẩm tách máu (sau 4 giờ thẩm tách máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Vì thải trừ qua thận là con đường thải trừ chính, cần giảm liều cho bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung sau khi thẩm tách máu.

#### ***Suy gan***

Chưa có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được tiến hành trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Vì pregabalin được chuyển hóa không đáng kể và thải trừ chủ yếu qua nước tiểu dưới dạng không đổi, dự kiến chức năng gan suy giảm sẽ không làm thay đổi đáng kể nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

#### ***Trẻ em***

Dược động học của pregabalin được đánh giá trên bệnh nhân nhi bị bệnh 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 về dược động học và khả năng dung nạp.

Sau khi uống pregabalin lúc đói, nhìn chung, thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương là tương tự nhau với tất cả nhóm tuổi và xảy ra ở thời điểm 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi uống.

Các thông số  $C_{max}$  và AUC của pregabalin tăng tuyến tính khi tăng liều trong mỗi nhóm tuổi. AUC thấp hơn 30% ở những bệnh nhân nhi dưới 30 kg vì độ thanh thải được điều chỉnh theo cân nặng ở những bệnh nhân này tăng 43% so với bệnh nhân nhi nặng  $\geq 30$  kg.

Thời gian bán thải pha cuối của pregabalin trung bình khoảng 3 đến 4 giờ ở bệnh nhân nhi tới 6 tuổi và từ 4 đến 6 giờ ở bệnh nhân nhi từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích dược động học quần thể cho thấy độ thanh thải creatinin là một biến số có ý nghĩa với độ thanh thải của pregabalin, trọng lượng cơ thể ảnh hưởng tới thể tích phân bố của pregabalin, mối liên quan này tương tự ở người lớn và trẻ em.

Dược động học ở trẻ em dưới 3 tháng tuổi chưa được nghiên cứu.

#### **Người cao tuổi**

Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi cao. Mức giảm độ thanh thải pregabalin qua đường uống phù hợp với mức giảm độ thanh thải creatinin khi tuổi cao. Có thể cần giảm liều pregabalin ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận do tuổi cao.

#### **Phụ nữ cho con bú**

Dược động học khi dùng liều pregabalin 150 mg x 12 giờ/lần (liều 300 mg hàng ngày) đã được đánh giá ở 10 phụ nữ đang cho con bú ít nhất 12 tuần sau sinh. Sự tiết sữa ít ảnh hưởng hoặc không có ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được tiết vào sữa mẹ với nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 76% so với nồng độ thuốc trong huyết tương của mẹ. Liều pregabalin trung bình mà trẻ nhận hàng ngày từ sữa mẹ (giả sử lượng sữa tiêu thụ trung bình là 150 mL/kg/ngày) của người mẹ dùng 300 mg/ngày hoặc tối đa 600 mg/ngày tương ứng là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày. Mức này xấp xỉ 7% tổng liều hàng ngày của người mẹ tính theo mg/kg.

### **14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

Hộp 10 vỉ x 10 viên.

### **15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN**

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

### **16. HẠN DÙNG**

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

### **17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC**

TCCS.

### **18. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC**

**CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TRƯỜNG THỌ**

Trụ sở chính: Số 93 Linh Lang, Phường Cống Vị, Quận Ba Đình, Thành phố Hà Nội, Việt

Nam



Địa chỉ nhà máy: Chi nhánh Công ty Cổ phần Dược phẩm Trường Thọ - Lô M1, Đường N3, Khu Công nghiệp Hòa Xá, Phường Lộc Hòa, Thành phố Nam Định, Tỉnh Nam Định, Việt

Nam