

Rx- Thuốc kê đơn

LEBALIX 25 MG

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ.

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

Để xa tầm tay trẻ em.

Không sử dụng thuốc quá hạn in trên bao bì.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Hoạt chất: Pregabalin 25 mg.

Tá dược: Lactose monohydrate, maize starch, talc, nang cứng (titanium dioxide (E171), gelatin).

DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: Viên nang cứng.

Mô tả hình thức: Viên nang cứng, thân nang màu trắng có dòng chữ "25 mg" và nắp nang màu trắng có dòng chữ "A002".

CHỈ ĐỊNH

Đau thần kinh

Pregabalin được chỉ định trong điều trị đau thần kinh ở người lớn.

Động kinh

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

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin được chỉ định điều trị rối loạn lo âu lan tỏa (Generalized Anxiety Disorder - GAD) ở người lớn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Liều dùng

Khoảng liều dùng từ 150 mg đến 600 mg mỗi ngày được chia thành 2 - 3 lần.

Đau thần kinh

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

Động kinh

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

Rối loạn lo âu lan tỏa

Khoảng liều dùng từ 150mg - 600mg mỗi ngày được chia thành 2 - 3 lần. Cần thường xuyên đánh giá lại nhu cầu điều trị.

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

Ngưng sử dụng pregabalin

Nếu phải ngưng dùng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong thời gian tối thiểu là 1 tuần không phụ thuộc vào chỉ định (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc” và “Tác dụng không mong muốn của thuốc”).

Bệnh nhân suy thận

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa. Do độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin (xem phần “Đặc tính dược động học”), giảm liều trên các bệnh nhân tổn thương chức năng thận phải tùy theo từng cá nhân và theo thanh thải creatinin (CL_{cr}), được trình bày trong bảng 1, sử dụng công thức dưới đây:

$$CL_{cr}(\text{ml/phút}) = \left[\frac{1,23 \times [140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{cân nặng (kg)}}{\text{creatinin huyết thanh } (\mu\text{mol/l})} \right] (\times 0,85 \text{ với bệnh nhân nữ})$$

Pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương qua thẩm tách máu (50% lượng thuốc trong 4 giờ). Với các bệnh nhân đang phải 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 một liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ thẩm tách máu (xem bảng 1).

Bảng 1. Điều chỉnh liều pregabalin theo chức năng thận

Thanh thải creatinin (CL _{cr}) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày*		Chế độ liều
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	BID hoặc TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID hoặc TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	1 lần/ngày hoặc BID
< 15	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ trợ sau khi thẩm tách máu (mg)			
	25	100	Liều duy nhất**

TID = Chia thành 3 liều/ngày.

BID = Chia thành 2 liều/ngày.

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

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

Dùng thuốc trên bệnh nhân suy gan

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan (xem phần “Đặc tính dược động học”).

Dùng thuốc cho trẻ em

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên (12-17 tuổi) chưa được thiết lập. Các dữ liệu hiện có được mô tả trong phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”, “Đặc tính dược lực học” và “Đặc tính dược động học” nhưng không khuyến cáo dùng thuốc cho trẻ em.

Dùng thuốc cho người cao tuổi

Người cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận suy giảm (xem phần “Đặc tính dược động học”).

Cách dùng

Pregabalin có thể uống cùng thức ăn hoặc không. Pregabalin chỉ được dùng theo đường uống.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Bệnh nhân tiểu đường

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

Phản ứng quá mẫn

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

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCARs)

Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử thượng 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 với pregabalin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng và nên được theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý các phản ứng này, nên ngưng sử dụng pregabalin ngay lập tức và xem xét một phương pháp điều trị thay thế (nếu phù hợp).

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

Điều trị bằng pregabalin thường xảy ra chóng mặt và buồn ngủ, có thể tăng nguy cơ xảy ra các tai nạn do chấn thương (ngã) ở người cao tuổi. Đã có các báo cáo sau khi lưu hành thuốc về mất ý thức, lú lẫn và sa sút tinh thần. Do vậy, bệnh nhân phải được chỉ dẫn cẩn thận trọng cho đến khi quen với các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra của thuốc.

Các ảnh hưởng liên quan đến thị lực

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin bị mờ mắt cao hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng giả dược, phần lớn các trường hợp đã hồi phục khi tiếp tục dùng thuốc. Trong các nghiên cứu lâm sàng có tiến hành xét nghiệm nhãn khoa, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi trường thị giác ở bệnh nhân điều trị bằng pregabalin cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược; tỷ lệ thay đổi soi đáy mắt cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng giả dược (xem phần “Đặc tính dược lực học”).

Sau khi lưu hành thuốc, đã có báo cáo về các phản ứng có hại trên thị lực, bao gồm mất thị lực, mờ mắt hoặc những thay đổi khác về thị lực, đa phần trong số đó là tạm thời. Khi ngưng dùng thuốc, các triệu chứng về thị lực này có thể sẽ hết hoặc giảm bớt.

Suy thận

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo và trong một số trường hợp, ngưng dùng pregabalin cho thấy chức năng thận được cải thiện.

Ngưng kết hợp với các thuốc chống động kinh khác

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc ngưng sử dụng kết hợp pregabalin với các thuốc chống động kinh khác để đạt tới đơn trị liệu với pregabalin, sau khi đã kiểm soát được cơn động kinh với điều trị kết hợp.

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo sau khi lưu hành thuốc về bệnh suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân dùng pregabalin. Những phản ứng này chủ yếu gặp ở những bệnh nhân cao tuổi bị tổn thương tim mạch khi điều trị bằng pregabalin theo chỉ định điều trị bệnh thần kinh. Pregabalin nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân này. Ngừng dùng pregabalin có thể giải quyết được phản ứng này.

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

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nói chung, tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là buồn ngủ đã tăng lên. Nguyên nhân có thể do tác dụng phụ của các sản phẩm thuốc dùng đồng thời (ví dụ: thuốc chống co cứng). Điều này nên được xem xét khi kê đơn pregabalin trong các trường hợp này.

Suy hô hấp

Đã có báo cáo về tình trạng ức chế hô hấp nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, bệnh về đường 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 (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Ý tưởng và hành vi tự sát

Ý tưởng và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích gộp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược của các thuốc chống động kinh cũng cho thấy có sự gia tăng nhỏ về nguy cơ xảy ra ý tưởng và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết. Đã quan sát thấy các trường hợp có ý tưởng và hành vi tự sát ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin sau khi lưu hành (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Một nghiên cứu dịch tễ học sử dụng thiết kế nghiên cứu tự kiểm soát self controlled study design (so sánh thời gian điều trị với thời gian không điều trị trên từng cá thể) cho thấy bằng chứng về sự gia tăng nguy cơ khởi phát hành vi tự tử mới và tử vong do tự tử ở những bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin.

Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn y tế nếu xuất hiện các dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự sát. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự sát, nên xem xét điều trị thích hợp. Nên xem xét việc ngừng điều trị bằng pregabalin trong trường hợp có ý tưởng và hành vi tự sát.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

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

Sử dụng đồng thời với opioid

Cần thận trọng khi kê đơn pregabalin đồng thời với các opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương (xem phần “Tương tác, tương kỵ của thuốc”). Trong một nghiên cứu bệnh chứng trên một số bệnh nhân sử dụng opioid, những bệnh nhân dùng pregabalin đồng thời với opioid có nguy cơ tử vong do opioid tăng lên so với chỉ sử dụng opioid đơn độc (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh [aOR], 1,68 [khoảng tin cậy 95%, 1,19 - 2,36]). Nguy cơ tử vong tăng được quan sát thấy ở liều lượng

116
CỘNG
HÒA
TI
ƯỚC
AM
XU

pregabalin thấp (≤ 300 mg, aOR 1,52 [khoảng tin cậy 95%, 1,04 - 2,22]) và có xu hướng tăng nguy cơ ở liều cao pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [khoảng tin cậy 95 % 1,24 - 5,06]).

Sử dụng sai, nguy cơ lạm dụng và phụ thuộc

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

Bệnh nhân điều trị bằng pregabalin nên được theo dõi các triệu chứng của việc sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc vào pregabalin, chẳng hạn biểu hiện tăng dung nạp thuốc, tăng liều thuốc và hành vi tìm kiếm thuốc.

Hội chứng cai thuốc

Trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, sau khi ngưng thuốc, đã quan sát thấy hội chứng cai thuốc. Các triệu chứng được báo cáo gồm có: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, căng thẳng, trầm cảm, đau, co giật, đỏ mề hôi và chóng mặt. Sự xuất hiện của hội chứng cai thuốc sau khi ngưng điều trị bằng pregabalin có thể cho thấy sự phụ thuộc thuốc (xem phần “Tác dụng không mong muốn của thuốc”). Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu phải ngưng dùng pregabalin, cần giảm liều từ từ trong thời gian tối thiểu là 1 tuần (xem phần “Cách dùng, liều dùng”).

Co giật, bao gồm trạng thái động kinh và cơn co cứng - co giật, có thể xảy ra khi sử dụng pregabalin hoặc một thời gian ngắn sau khi ngưng dùng pregabalin.

Liên quan đến việc ngưng dùng pregabalin trong điều trị dài hạn, dữ liệu cho thấy tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều lượng.

Bệnh não

Các trường hợp bệnh não đã được báo cáo, hầu hết ở những bệnh nhân có các bệnh lý tiềm ẩn có thể dẫn đến bệnh não.

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

Sử dụng pregabalin trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở thai nhi. Không nên dùng pregabalin khi đang mang thai trừ khi lợi ích mang lại cho người mẹ vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị (xem phần “Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú”).

Tá dược

Thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

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

Phụ nữ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính trên khả năng sinh sản (xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

Pregabalin đã được chứng minh khả năng đi qua nhau thai ở chuột cống (xem phần “Đặc tính dược động học”). Pregabalin có thể đi qua nhau thai người.

Các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng

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

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

Các phân tích về dị tật cụ thể cho thấy nguy cơ cao hơn trên dị tật của hệ thống thần kinh, mắt, hở hàm ếch, dị tật tiết niệu và dị tật sinh dục, nhưng số lượng nhỏ và ước tính không chính xác.

Pregabalin không nên được sử dụng trong khi mang thai trừ khi thật cần thiết (nếu lợi ích mang lại cho người mẹ vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi).

Phụ nữ cho con bú

Pregabalin được bài tiết qua sữa ở phụ nữ cho con bú (xem phần “Đặc tính dược động học”). Chưa biết rõ về tác động của pregabalin ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ nên không khuyến cáo nuôi con bằng sữa mẹ khi đang điều trị bằng pregabalin. Khi quyết định nên ngừng nuôi con bằng sữa mẹ hay ngừng điều trị bằng pregabalin 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 ảnh hưởng của pregabalin đối với khả năng sinh sản của phụ nữ.

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

Một nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống cái đã cho thấy tác động có hại đối với khả năng sinh sản. Các nghiên cứu về khả năng sinh sản ở chuột cống đực đã cho thấy tác động có hại đối với khả năng sinh sản và phát triển. Sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này vẫn chưa được biết (xem phần “Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng”).

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

Pregabalin có thể gây chóng mặt hoặc buồn ngủ và do vậy có thể ảnh hưởng tới khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân được khuyên không nên lái xe, vận hành máy phức tạp cho đến khi biết được thuốc có ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này không.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Do pregabalin được thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng chưa chuyển hóa, lượng thuốc chuyển hóa không đáng kể (< 2% của liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng đã chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc *in vitro*, và không gắn với protein huyết tương, pregabalin không tạo ra tương tác, hoặc bị tương tác dược động học.

Nghiên cứu *in vivo* và phân tích dược động học trên từng nhóm đối tượng

Trong các nghiên cứu *in vivo*, không quan sát thấy tương tác dược động học lâm sàng giữa pregabalin với phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigin, gabapentin, lorazepam, oxycodon hoặc ethanol. Phân tích dược động học trên từng nhóm đối tượng đã chỉ ra rằng các thuốc điều trị tiểu đường dùng đường uống, các thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabin và topiramate không có ảnh hưởng lâm sàng đáng kể nào đến tốc 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 sự ổn định về dược động học của cả 2 thuốc.

Các thuốc ảnh hưởng đến thần kinh trung ương

Pregabalin có thể tăng cường tác dụng của ethanol và lorazepam. Sau khi lưu hành thuốc, đã có các báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở bệnh nhân dùng pregabalin và các thuốc opioid và/hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Pregabalin dường như làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động tổng thể gây ra bởi oxycodon.

Tương tác ở người cao tuổi

Chưa có nghiên cứu cụ thể nào về tương tác dược lực học được tiến hành trên người tình nguyện cao tuổi.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Chương trình thử nghiệm lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 8.900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó hơn 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 bao 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 ngưng thuốc do gặp tác dụng không mong muốn là 12% ở các bệnh nhân dùng pregabalin và 5% ở các bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến việc ngưng thuốc ở nhóm dùng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Trong Bảng 2 dưới đây, tất cả các tác dụng không mong muốn gặp phải, xảy ra với tỷ lệ cao hơn so với nhóm dùng giả dược và trên nhiều hơn một bệnh nhân, được phân nhóm theo tần suất (rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), chưa biết (không thể ước tính được từ dữ liệu hiện có). 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 của thuốc liệt kê trong bảng có thể liên quan đến các bệnh tiềm ẩn và/hoặc các thuốc dùng đồng thời.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nói chung, tác dụng không mong muốn trên thần kinh trung ương và đặc biệt là buồn ngủ đã tăng lên (xem phần “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau khi lưu hành được in nghiêng trong Bảng 2.

Bảng 2. Tác dụng không mong muốn của pregabalin

Phân loại theo hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
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 dinh dưỡng và chuyển hóa	

Thường gặp	Tăng cảm giác ngon miệng
Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết
Rối loạn về tâm thần	
Thường gặp	Hung cảm, lú lẫn, ảo giác, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục
Ít gặp	Ảo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, chán nản, trầm cảm, hưng cảm, <i>hung hăng</i> , tính khí thất thường, giải thể nhân cách, khó diễn đạt bằng lời nói, mộng mị, tăng ham muốn tình dục, mất khả năng đạt cực khoái, thờ ơ
Hiếm gặp	Mất phản xạ có điều kiện, hành vi tự sát, ý tưởng tự sát
Chưa biết	<i>Phụ thuộc thuốc</i>
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 cảm giác, giảm đau, rối loạn thăng bằng, ngủ lịm
Ít gặp	Ngất, sững sờ, chứng giật cơ, <i>mất ý thức</i> , tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run hữu ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, <i>sa sút tinh thần</i> , rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng xúc giác, cảm giác rát bỏng, mất vị giác, <i>khó chịu</i>
Hiếm gặp	<i>Co giật</i> , loạn khứu giác, giảm vận động cơ, chứng khó viết, bệnh Parkinson
Rối loạn về mắt	
Thường gặp	Nhìn mờ, song thị.
Ít gặp	Mất thị giác ngoại biên, rối loạn thị lực, sung mắt, giảm thị trường, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, 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 về tai và tai trong	
Thường gặp	Mất thăng bằng
Ít gặp	Tăng thính lực
Rối loạn về tim	
Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp chậm xoang, <i>suy tim sung huyết</i>
Hiếm gặp	<i>Kéo dài khoảng QT</i> , nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang
Rối loạn về mạch	
Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh chân tay
Rối loạn 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
Chưa biết	Suy hô hấp
Rối loạn đường tiêu hóa	
Thường gặp	Nôn, <i>buồn nôn</i> , táo bón, <i>tiêu chảy</i> , đầy hơi, trướng bụng, khô miệng
Ít gặp	Bệnh thực quản hồi lưu, tăng tiết nước bọt, giảm xúc giác ở miệng
Hiếm gặp	Tràn dịch màng bụng, viêm tụy, <i>sung lưỡi</i> , khó nuốt



Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Tăng men gan*
Hiếm gặp	Vàng da
Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	
Ít gặp	Mọc nốt sần đỏ, nổi mề đay, toát mồ hôi, ngứa
Hiếm gặp	Hội chứng Stevens Johnson, toát mồ hôi lạnh, hoại tử thượng 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 cơ cổ
Ít gặp	Sung các khớp, đau cơ, rung cơ, đau cổ, cứng cơ
Hiếm gặp	Tiêu cơ vân
Rối loạn về thận và đường niệu	
Ít gặp	Tiểu không kiểm soát, khó tiểu
Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, bí tiểu
Rối loạn về tuyến vú và hệ sinh sản	
Thường gặp	Rối loạn cương dương
Ít gặp	Rối loạn tình dục, chậm phóng tinh, đau bụng kinh, đau vú
Hiếm gặp	Mất kinh, vú tiết dịch, to vú, vú to ở nam
Rối loạn toàn thân và tại chỗ	
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, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát, lạnh run, suy nhược
Thăm khám	
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 tế bào bạch cầu

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

Trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, sau khi ngưng thuốc, đã quan sát thấy hội chứng cai thuốc. Các triệu chứng được báo cáo gồm có: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, căng thẳng, trầm cảm, đau, toát mồ hôi và chóng mặt. Các triệu chứng này có thể cho thấy sự phụ thuộc thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

Liên quan đến việc ngưng dùng pregabalin trong điều trị dài hạn, dữ liệu cho thấy tỷ lệ và mức độ nghiêm trọng của hội chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều lượng (xem phần “Cách dùng, liều dùng” và “Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc”).

Trẻ em

Hồ sơ an toàn của pregabalin được quan sát trong 5 nghiên cứu nhi khoa ở bệnh nhân cơn động kinh cục bộ có hoặc không có cơn toàn thể thứ phát (nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trong 12 tuần ở bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, n = 295; nghiên cứu về hiệu quả và độ an toàn trong 14 ngày ở bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến dưới 4 tuổi, n = 175; nghiên cứu dược động học và khả năng dung nạp, n = 65; và hai nghiên cứu theo dõi về độ an toàn trong vòng 1 năm, nhãn mờ, n = 54 và n = 431) tương

tự như được quan sát trong các nghiên cứu ở bệnh nhân trưởng thành với chứng động kinh. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu 12 tuần với điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, sốt, nhiễm trùng đường hô hấp trên, tăng cảm giác thèm ăn, tăng cân và viêm mũi hầu. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu 14 ngày với điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, “Đặc tính dược lực học” và “Đặc tính dược động học”).

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Sau khi lưu hành thuốc, các tác dụng phụ phổ biến nhất được báo cáo khi dùng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, kích động và bồn chồn. Đã có báo cáo bị co giật.

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

Điều trị quá liều pregabalin cần bao gồm các biện pháp hỗ trợ tổng quát và có thể bao gồm cả thẩm tách máu nếu cần thiết (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, Bảng 1).

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh. Mã ATC: N03AX16.

Hoạt chất, pregabalin, là một chất tương tự acid gamma-aminobutyric [acid (S) -3- (aminomethyl) -5- methylhexanoic].

Cơ chế tác dụng

Pregabalin gắn với 1 tiểu đơn vị phụ (α_2 - δ protein) của kênh cổng điện thế canxi trong hệ thần kinh trung ương.

Bằng chứng từ mô hình động vật có tổn thương thần kinh chỉ ra rằng pregabalin giảm giải phóng chất dẫn truyền thần kinh cảm thụ đau phụ thuộc vào canxi ở tủy sống, có thể thông qua sự ngăn cản vận chuyển canxi và/hoặc giảm dòng canxi. Bằng chứng từ các mô hình động vật khác có tổn thương thần kinh cho thấy hoạt tính giảm đau của pregabalin cũng có thể gián tiếp qua các tương tác với các con đường phó giao cảm và serotonin.

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Đau thần kinh

Hiệu quả của thuốc đã được cho thấy trong các nghiên cứu về bệnh thần kinh do tiểu đường, chứng đau thần kinh sau zona và tổn thương tủy sống. Hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 10 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 an toàn và hiệu quả của phác đồ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong tối đa 12 tuần cho cả đau thần kinh trung ương và ngoại biên, đã quan sát thấy có giảm đau trong Tuần 1 và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trên đau thần kinh ngoại biên, 35% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược đã đạt mức cải thiện 50% về điểm đau. 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 bằng pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Với bệnh nhân bị buồn ngủ, tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

Trong thử nghiệm lâm sàng có 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 đạt mức cải thiện 50% về điểm đau.

Động kinh

Điều trị hỗ trợ

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

Quan sát thấy tần suất các cơn động kinh có giảm trong Tuần 1.

Trẻ em

Hiệu quả và độ an toàn của pregabalin trong điều trị hỗ trợ bệnh động kinh ở bệnh nhi dưới 12 tuổi và thiếu niên vẫn chưa được thiết lập. Các biến cố có hại được quan sát thấy trong một nghiên cứu về dược động học và khả năng dung nạp trên bệnh nhân từ 3 tháng đến 16 tuổi (n = 65) bị động kinh khởi phát cục bộ tương tự các biến cố được quan sát thấy ở người lớn. Kết quả của một nghiên cứu đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần trên 295 bệnh nhi từ 4 đến 16 tuổi và một nghiên cứu đối chứng với giả dược kéo dài 14 ngày trên 175 bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của pregabalin như liệu pháp bổ trợ để điều trị cơn động kinh khởi phát cục bộ và hai nghiên cứu an toàn nhãn mở kéo dài 1 năm ở tương ứng 54 và 431 bệnh nhi, từ 3 tháng đến 16 tuổi mắc chứng động kinh cho thấy rằng các biến cố có hại sốt và nhiễm trùng đường hô hấp trên đã được quan sát thấy nhiều hơn trong các nghiên cứu trên bệnh nhân người lớn bị động kinh (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, Tác dụng không mong muốn của thuốc” và “Đặc tính dược động học”).

Trong nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần, bệnh nhi (4 đến 16 tuổi) được chỉ định dùng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày (tối đa, 150 mg/ngày), pregabalin 10 mg/kg/ngày (tối đa, 600 mg/ngày) hoặc giả dược. Tỷ lệ đối tượng giảm ít nhất 50% số cơn động kinh khởi phát cục bộ so với ban đầu là 40,6% ở đối tượng được điều trị bằng pregabalin 10 mg/kg/ ngày (p=0,0068 so với giả dược), 29,1% đối tượng được điều trị bằng pregabalin 2,5 mg/kg/ngày (p=0,2600 so với giả dược) và 22,6% ở những đối tượng dùng giả dược.

Trong nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 14 ngày, bệnh nhi (từ 1 tháng đến dưới 4 tuổi) được chỉ định dùng pregabalin 7 mg/kg/ngày, pregabalin 14 mg/kg/ngày hoặc giả dược. Tần suất co giật trung bình trong 24 giờ tại thời điểm ban đầu và tại lần khám cuối cùng là 4,7 và 3,8 đối với nhóm dùng pregabalin 7 mg/kg/ngày; 5,4 và 1,4 đối với nhóm dùng pregabalin 14 mg/kg/ngày; 2,9 và 2,3 đối với nhóm dùng giả dược. Pregabalin 14 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể tần suất cơn động kinh khởi phát cục bộ so với giả dược (p = 0,0223); pregabalin 7 mg/kg/ngày không cho thấy sự cải thiện so với giả dược.

Trong một nghiên cứu có đối chứng với giả dược kéo dài 12 tuần ở 219 đối tượng bị động kinh co cứng - co giật toàn thể tiên phát (từ 5 đến 65 tuổi, trong đó 66 người từ 5 đến 16 tuổi) được chỉ định dùng pregabalin 5 mg/kg/ngày tối đa 300 mg/ngày), 10 mg/kg/ngày (tối đa 600 mg/ngày) hoặc giả dược như một liệu pháp bổ trợ. Tỷ lệ đối tượng giảm ít nhất 50% tỷ lệ cơn động kinh co cứng - co giật toàn thể tiên phát lần lượt là 41,3%, 38,9% và 41,7% đối với nhóm dùng pregabalin 5 mg/kg/ngày, pregabalin 10 mg/kg/ngày và giả dược.

Đơn trị liệu (bệnh nhân mới được chẩn đoán)

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 1 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài 56 tuần với chế độ liều 2 lần/ngày. Pregabalin không đạt được sự không thua kém với lamotrigin dựa trên tiêu chí đánh giá không có cơn động kinh trong 6 tháng. Pregabalin và lamotrigin tương tự nhau về tính an toàn và khả năng dung nạp tốt.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng trong thời gian 4 đến 6 tuần, một nghiên cứu trên bệnh nhân cao tuổi trong thời gian 8 tuần và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát dài hạn với một giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi trong thời gian 6 tháng.

Quan sát thấy có giảm các triệu chứng rối loạn lo âu lan tỏa theo Thang đánh giá lo âu Hamilton (HAM-A) trong Tuần 1.

Trong các thử nghiệm 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 đạt mức cải thiện ít nhất là 50% tổng số điểm theo thang HAM-A từ khi bắt đầu điều trị cho tới khi kết thúc điều trị.

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin bị mờ mắt cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược, phần lớn các trường hợp đã hồi phục khi tiếp tục dùng thuốc. Kiểm tra nhãn khoa (bao gồm kiểm tra thị lực, kiểm tra thị trường và kiểm tra nội soi đáy mắt) đã được thực hiện trên 3600 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Ở những bệnh nhân này, thị lực giảm 6,5% ở bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 4,8% ở bệnh nhân dùng giả dược. Những thay đổi về trường thị giác được phát hiện ở 12,4% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 11,7% bệnh nhân dùng giả dược. Những thay đổi về soi đáy mắt được quan sát thấy ở 1,7% bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 2,1% bệnh nhân dùng giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

Hấp thu

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

Phân bố

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy pregabalin 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 dùng đường uống là khoảng 0,56 L/kg. Pregabalin không gắn 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 của pregabalin ở dạng chưa chuyển hóa. Dẫn xuất N-methyl của pregabalin, là 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 pregabalin dạng đồng phân S thành đồng phân R.

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do bài tiết qua thận dưới dạng không chuyển hóa. Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải thận của pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin (xem phần “Đặc tính dược động học”, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy thận).

Cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy chức năng thận hoặc đang thẩm tách máu (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, Bảng 1).

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 của pregabalin là thấp (<20%). Dược động học đa liều có thể dự đoán được từ dữ liệu của liều đơn. Do đó, không cần kiểm tra định kỳ nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

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

Suy thận

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với tốc độ thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương qua thẩm tách máu (sau 4 giờ điều trị thẩm tách máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Vì thải trừ qua thận là đường thải trừ chính, cần giảm liều cho bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung sau khi thẩm tách máu (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, Bảng 1).

Suy gan

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

Trẻ em

Dược động học của pregabalin 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 về dược động học và khả năng dung nạp.

Sau khi bệnh nhi uống pregabalin trong tình trạng nhịn ăn, thời gian để đạt được nồng độ đỉnh trong huyết tương là tương tự nhau trên toàn bộ nhóm tuổi và xảy ra từ 0,5 giờ đến 2 giờ sau khi uống.

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

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

Phân tích dược động học trên từng nhóm đối tượng cho thấy độ thanh thải creatinin là một đồng biến có ý nghĩa của độ thanh thải pregabalin dùng đường uống, cân nặng cơ thể là một đồng biến có ý nghĩa của thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin dùng đường uống, và những mối tương quan này là tương tự ở bệnh nhi và bệnh nhân người lớn.

Dược động học của pregabalin ở bệnh nhân dưới 3 tháng tuổi chưa được nghiên cứu (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, “Tác dụng không mong muốn của thuốc” và “Đặc tính dược lực học”).

Người cao tuổi

Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi cao. Mức giảm độ thanh thải pregabalin dùng qua đường uống nhất quán với mức giảm độ thanh thải creatinin khi tuổi cao. Có thể cần giảm liều pregabalin cho các bệnh nhân tổn thương chức năng thận do tuổi cao (xem phần “Cách dùng, liều dùng”, Bảng 1).

Phụ nữ cho con bú

Được động học của 150mg pregabalin dùng mỗi 12 giờ (liều hàng ngày 300mg) được đánh giá ở 10 phụ nữ đang tiết sữa được tối thiểu 12 tuần sau khi sinh. Sự tiết sữa ít ảnh hưởng hoặc không ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin tiết vào sữa mẹ với nồng độ ổn định trung bình khoảng 76% so với nồng độ trong huyết tương của mẹ. Liều pregabalin ước tính trung bình mà trẻ nhận hàng ngày từ sữa mẹ (giả sử lượng sữa bé bú trung bình là 150 mL/kg/ngày) ở những phụ nữ dùng liều 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày tương ứng là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày, nếu tính theo mg/kg sẽ là khoảng 7% liều của mẹ.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Trong các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý trên động vật, pregabalin được dung nạp tốt ở liều điều trị. Trong các nghiên cứu về độc tính với liều nhắc lại trên chuột cống và khỉ, đã quan sát thấy các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, bao gồm giảm hoạt động, tăng vận động và mất khả năng điều hòa cơ. Thường quan sát thấy hiện tượng tăng tỷ lệ teo võng mạc ở chuột cống già bạch tạng sau khi dùng pregabalin dài hạn ở liều ≥ 5 lần liều trung bình cho người ở liều lâm sàng khuyến cáo tối đa.

Tác dụng gây quái thai

Pregabalin không gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Độc tính cho thai nhi ở chuột cống và thỏ chỉ xảy ra khi dùng liều cao hơn liều sử dụng trên người. Trong các nghiên cứu độc tính trước/sau khi sinh, pregabalin gây độc tính phát triển trên con non của chuột cống ở liều > 2 lần liều khuyến cáo tối đa trên người.

Tác động trên khả năng sinh sản

Tác động có hại đối với khả năng sinh sản ở chuột cống đực và cái chỉ được quan sát thấy ở mức liều vượt quá liều điều trị. Tác động có hại đối với cơ quan sinh sản của con đực và các thông số tinh trùng có thể đảo ngược và chỉ xảy ra ở mức liều vượt quá liều điều trị hoặc có liên quan đến các quá trình thoái hóa tự phát ở cơ quan sinh sản của chuột cống đực. Do đó, các tác động được xem là ít hoặc không liên quan đến lâm sàng.

Khả năng gây đột biến gen

Pregabalin không gây đột biến gen dựa trên các xét nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu hai năm về khả năng gây ung thư của pregabalin được tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt. Không phát hiện được khối u nào trên chuột cống dùng liều gấp 24 lần liều trung bình trên người với liều lâm sàng khuyến cáo tối đa là 600 mg/ngày. Ở chuột nhắt với liều dùng tương tự liều dùng trung bình trên người, không thấy tăng tỷ lệ hình thành khối u, nhưng có ghi nhận tăng tỷ lệ u mạch máu (haemangiosarcoma) ở liều dùng cao hơn. Cơ chế không gây đột biến gen của sự hình thành khối u do pregabalin gây ra trên chuột nhắt liên quan đến các thay đổi về tiểu cầu và đi liên với tăng sinh tế bào nội mạc. Các thay đổi về tiểu cầu không xuất hiện ở chuột cống và người theo dõi liệu lâm sàng ngắn hạn hoặc kéo dài có giới hạn. Không có bằng chứng nào về các nguy cơ trên người.

Ở chuột cống chưa trưởng thành, các loại đột biến không khác nhau về chất so với ở chuột trưởng thành. Tuy nhiên chuột cống chưa trưởng thành nhạy cảm hơn. Ở liều điều trị, có các dấu hiệu lâm sàng của hệ thần kinh trung ương (CNS) là tăng hoạt động và nghiến răng và một số thay đổi về tăng trưởng (ức chế tăng cân nhất thời). Các tác dụng trên chu kỳ động dục quan sát thấy ở liều cao gấp 5 lần liều có tác dụng điều trị ở người. Quan sát thấy giảm phản xạ giật mình với âm thanh ở chuột cống chưa trưởng thành 1-2 tuần sau khi dùng liều > 2 lần liều có tác dụng điều trị ở người. 9 tuần sau khi dùng thuốc, không còn thấy các tác dụng này nữa.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 4 vỉ x 14 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

30 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Nhà sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT

Laboratorios Cinfa, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10. Poligono Industrial Areta,
31620 Huarte-Navarra, Tây Ban Nha.

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

Laboratorios Cinfa, S.A.

Travesia de Roncesvalles, 1.

31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp.



GIÁM ĐỐC

Lê Chiết Cường