



PREGASON

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc.

Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

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

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC: Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần được chất: Pregabalin 75 mg

Thành phần tá dược: Talc, Maize starch, vỏ nang cứng gelatin cỡ số 4 có nắp màu nâu đục và thân màu trắng đục (Gelatin, nước tinh khiết, Iron oxid red, Titanium dioxide).

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng

Mô tả sản phẩm: Viên nang cứng gelatin cỡ số 4 có nắp màu nâu đục, thân màu trắng đục. Bên trong chứa bột thuốc màu trắng đến trắng nhạt.

3. CHỈ ĐỊNH:

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

Bệnh động kinh: Pregason được chỉ định như liệu pháp hỗ trợ ở người lớn bị động kinh một phần có hoặc không có động kinh toàn thể thứ phát.

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

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG:

Cách dùng: Pregabalin dùng qua đường uống, có thể uống cùng hoặc không cùng thức ăn.

Liều dùng: Phạm vi liều là 150 - 600 mg/ ngày được chia làm 2 hoặc 3 lần.

Đau thần kinh

Pregabalin có thể được bắt đầu với liều 150 mg/ngày chia làm 2 - 3 lần. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng liều lên 300 mg/ngày sau khoảng thời gian từ 3 - 7 ngày và nếu cần, đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 7 ngày.

Bệnh động kinh

Pregabalin có thể được bắt đầu với liều 150 mg/ ngày chia làm 2 - 3 lần. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều có thể tăng lên 300 mg/ ngày sau 1 tuần. Liều tối đa 600 mg/ ngày có thể đạt được sau 1 tuần.

Rối loạn lo âu lan tỏa

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

Pregabalin có thể bắt đầu với liều 150 mg/ ngày. Dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều có thể tăng lên 300 mg/ ngày sau 1 tuần. Sau 1 tuần, liều có thể tăng lên 450 mg/ ngày. Liều tối đa 600 mg/ ngày có thể đạt được sau 1 tuần.

Ngừng sử dụng pregabalin

Theo thực hành lâm sàng hiện nay, nếu phải ngừng sử dụng pregabalin thì nên giảm liều dần trong tối thiểu 1 tuần mà không phụ thuộc vào chỉ định.

Đối tượng đặc biệt

Bệnh nhân suy thận

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu qua thận dưới dạng thuốc không đổi. Vì độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin, việc giảm liều ở bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận phải được cá nhân hóa theo độ thanh thải creatinin (CL_{cr}), như được chỉ ra trong Bảng 1, xác định bằng cách sử dụng công thức sau:

$$CLcr(ml/ph\acute{u}t) = \frac{1,23 \times (140 - \text{tu\`oi (n\`am)}) \times \text{c\`an n\`ang (kg)}}{\text{creatinine huyết thanh } (\mu\text{mol/l)}} \times (0,85 \text{ đối với bệnh nhân nữ})$$

Pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương bằng thẩm phân máu (50% thuốc trong 4 giờ). Đối với bệnh nhân đang lọc máu, nên điều chỉnh liều pregabalin hàng ngày dựa trên chức năng thận. Ngoài liều hàng ngày, nên dùng một liều bổ sung ngay sau mỗi 4 giờ sau khi lọc máu (xem Bảng 1).

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

Độ thanh thải creatinine (CLcr) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày ¹		Phác đồ liều lượng
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	2 hoặc 3 lần
≥ 30 - < 60	75	300	2 hoặc 3 lần
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	2 hoặc 3 lần
< 15	25	75	Một lần mỗi ngày
Liều bổ sung sau lọc máu (mg)			
	25	100	Liều duy nhất ²

¹ Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) nên được chia theo chỉ định bởi số liều dùng hàng ngày mg/liều.
² Liều bổ sung là liều bổ sung duy nhất.

Bệnh nhân suy gan: Không cần điều chỉnh liều đối với bệnh nhân suy gan.

Bệnh nhi: Tính an toàn và hiệu quả của pregabalin ở trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi) chưa được thiết lập. Dữ liệu hiện có nhưng không thể đưa ra khuyến nghị nào về liều lượng.

Bệnh nhân cao tuổi: Có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận giảm.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với Pregabalin hay bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Bệnh nhân đái tháo đường

Một số bệnh nhân đái tháo đường tăng cân khi điều trị bằng pregabalin có thể cần phải điều chỉnh các thuốc hạ đường huyết khi điều trị với pregabalin.

Phản ứng quá mẫn

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về phản ứng quá mẫn, bao gồm cả trường hợp phù mạch. Nên ngừng sử dụng pregabalin ngay lập tức nếu xuất hiện các triệu chứng phù mạch như sưng mắt, phù quanh miệng hoặc phù đường hô hấp trên.

Phản ứng bất lợi ở da nghiêm trọng (SCAR)

SCAR bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo hiếm khi liên quan đến điều trị bằng pregabalin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý những phản ứng này, 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 suy giảm tinh thần

Điều trị bằng pregabalin có liên quan đến chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng khả năng xảy ra chấn thương do tai nạn (ngã) ở người cao tuổi. Cũng đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tâm thần. Vì vậy, bệnh nhân nên thận trọng cho đến khi quen với tác dụng có thể xảy ra của thuốc.

Hiệu ứng liên quan đến thị giác.

Trong các thử nghiệm được kiểm soát, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin giảm thị giác cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược và các triệu chứng này phần lớn tự khỏi với liều tiếp tục. Trong các nghiên cứu lâm sàng tiến hành kiểm tra nhãn khoa, tỷ lệ giảm thị lực và thay đổi thị trường ở bệnh nhân điều trị bằng pregabalin cao hơn ở bệnh nhân điều trị bằng giả dược; tỷ lệ thay đổi võng mạc cao hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược.

Các phản ứng bất lợi về thị giác cũng đã được báo cáo, bao gồm mất thị lực, mờ mắt hoặc các thay đổi khác về thị lực, nhiều phản ứng này chỉ thoáng qua. Việc ngừng sử dụng pregabalin có thể giúp giải quyết hoặc cải thiện các triệu chứng thị giác này.

Suy thận

Các trường hợp suy thận đã được báo cáo và trong một số trường hợp, việc ngừng sử dụng pregabalin đã cho thấy phản ứng bất lợi này có thể hồi phục được.

Việc ngừng sử dụng đồng thời các thuốc chống động kinh

Không có đủ dữ liệu về việc ngừng sử dụng các sản phẩm thuốc chống động kinh dùng đồng thời, một khi đã đạt được kiểm soát cơn động kinh bằng pregabalin trong tình huống bổ sung, để tiến tới đơn trị liệu bằng pregabalin.

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân dùng pregabalin. Những phản ứng này chủ yếu gặp ở bệnh nhân cao tuổi bị tổn thương tim mạch trong quá trình điều trị bằng pregabalin do chỉ định đau thần kinh. Pregabalin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Việc ngừng sử dụng pregabalin có thể giải quyết được phản ứng.

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 phản ứng bất lợi nói chung, các phản ứng bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là tình trạng buồn ngủ tăng lên. Điều này có thể là do tác dụng phụ do dùng đồng thời các sản phẩm thuốc (ví dụ như thuốc chống co thắt) cần thiết cho tình trạng này. Điều này cần được cân nhắc khi kê đơn pregabalin trong tình trạng này.

Suy hô hấp

Đã có báo cáo về suy hô hấp nghiêm trọng liên quan đến việc sử dụng pregabalin. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, bệnh 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 phải phản ứng bất lợi nghiêm trọng này. Có thể cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Ý nghĩ và hành vi tự sát

Ý nghĩ và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy nguy cơ gia tăng nhỏ về ý tưởng và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này không được biết và các dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng gia tăng nguy cơ do pregabalin. Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên tìm kiếm lời khuyên y tế nếu xuất hiện dấu hiệu của ý nghĩ hoặc hành vi tự sát. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự sát và nên xem xét điều trị thích hợp. Nên cân nhắc việc ngừng điều trị bằng pregabalin trong trường hợp có ý nghĩ và hành vi tự sát.

Giảm chức năng đường tiêu hóa dưới

Có những báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về các biến cố liên quan đến giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (ví dụ như tắc ruột, liệt ruột, táo bón) khi dùng đồng thời pregabalin với các thuốc có khả năng gây táo bón, chẳng hạn như thuốc giảm đau opioid. Khi sử dụng kết hợp pregabalin và opioid, có thể xem xét các biện pháp ngăn ngừa táo bón (đặc biệt ở bệnh nhân nữ và bệnh nhân lớn tuổi).

Sử dụng đồng thời với opioid

Cần thận trọng khi kê đơn pregabalin đồng thời với opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu bệnh chứng ở những người sử dụng opioid, những bệnh nhân dùng pregabalin đồng thời với opioid có nguy cơ tử vong liên quan đến opioid cao hơn so với chỉ sử dụng opioid (tỷ lệ chênh lệch được điều chỉnh [aOR], 1,68 [KTC 95%, 1,19 - 2,36]). Nguy cơ gia tăng này được quan sát thấy ở liều thấp pregabalin (< 300 mg, aOR 1,52 [95% CI, 1,04 - 2,22]) và có xu hướng nguy cơ cao hơn ở liều cao pregabalin (> 300 mg, aOR 2,51 [95 % CI 1,24 - 5,06]).

Lạm dụng, lạm dụng tiềm năng hoặc phụ thuộc

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

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

Triệu chứng cai thuốc

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn, các triệu chứng cai pregabalin đã được quan sát thấy. Các triệu chứng sau đây đã được báo cáo: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, bồn chồn, trầm cảm, đau đớn, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt. Sự xuất hiện các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng sử dụng pregabalin có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu nên ngừng sử dụng pregabalin, nên thực hiện dần dần trong tối thiểu 1 tuần mà không phụ thuộc vào chỉ định.

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

Liên quan đến việc ngừng điều trị lâu dài pregabalin, dữ liệu cho thấy tần suất và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến thời gian và liều dùng.

Bệnh não

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

Phụ nữ có khả năng sinh con/Tránh thai

Sử dụng Pregabalin trong ba tháng đầu của thai kỳ có thể gây dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở thai nhi. Pregabalin không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi. Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai 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 đẻ phải sử dụng biện pháp tránh thai hiệu quả trong quá trình điều trị.

Phụ nữ có thai

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính sinh sản. Nguy cơ tiềm ẩn ở người là không rõ.

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

Các dị tật bẩm sinh nặng

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu trên hơn 2700 phụ nữ mang thai dùng pregabalin trong ba tháng đầu cho thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh nặng (MCM) cao hơn ở nhóm trẻ em (sống hoặc chết non) dùng pregabalin so với nhóm không dùng pregabalin (5,9% so với 0,4,1%).

Nguy cơ mắc MCM ở nhóm trẻ em tiếp xúc 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 trẻ tiếp xúc với lamotrigin (1,29 (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 cao hơn đối với các dị tật ở hệ thần kinh, mắt, sứt môi, dị tật tiết niệu và dị tật bộ phận sinh dục, nhưng số lượng còn nhỏ và ước tính không chính xác.

Pregabalin không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi thực sự cần thiết (nếu lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi).

Cho con bú

Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ. Tác dụng của pregabalin trên trẻ sơ sinh/nhũ nhi chưa được biết rõ. Phải đưa ra quyết định ngừng cho con bú hay ngừng điều trị bằng pregabalin, có tính đến lợi ích của việc cho con bú đối với trẻ và lợi ích của việc điều trị đối với người phụ nữ.

Khả năng sinh sản

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

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

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

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

8. ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Pregabalin có thể có ảnh hưởng nhỏ hoặc trung bình đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Pregabalin có thể gây chóng mặt và buồn ngủ và do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc.

Bệnh nhân được khuyến không nên lái xe, vận hành máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động có khả năng gây nguy hiểm khác cho đến khi biết liệu sản phẩm thuốc này có ảnh hưởng đến khả năng thực hiện các hoạt động này của họ hay không.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Vì pregabalin chủ yếu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu, chuyển hóa không đáng kể ở người (< 2% liều tìm thấy trong nước tiểu dưới dạng chất chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc trong ống nghiệm và không liên kết với protein huyết tương nên khó có khả năng tạo ra pregabalin hoặc có thể chịu các tương tác dược động học.

Nghiên cứu in vivo và phân tích dược động học dân số

Theo đó, trong các nghiên cứu in vivo không có tương tác dược động học có ý nghĩa lâm sàng giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepin, acid valproic, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hoặc ethanol. Phân tích dược động học dân số chỉ ra rằng thuốc trị đái tháo đường đường uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate không có tác dụng đáng kể về mặt lâm sàng trên độ thanh thải pregabalin.

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

Dùng đồng thời pregabalin với thuốc tránh thai đường uống norethisterone và/hoặc ethinyl oestradiol không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của mỗi thuốc.

Ethanol, lorazepam, oxycodone

Pregabalin có thể làm tăng tác dụng của ethanol và lorazepam. Theo kinh nghiệm sau khi đưa thuốc ra thị trường, đã có báo cáo về suy hô hấp, hôn mê và tử vong ở bệnh nhân dùng pregabalin và opioid và/hoặc các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS) khác. Pregabalin dường như làm tăng sự giảm nhận thức và chức năng vận động nói chung do oxycodone gây ra.

Tương tác với bệnh nhân lớn tuổi

Không có nghiên cứu tương tác dược lực học cụ thể nào được tiến hành ở người tình nguyện cao tuổi. 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:

Chương trình lâm sàng pregabalin có sự tham gia của hơn 8.900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó hơn 5.600 bệnh nhân tham gia thử nghiệm mù đôi có đối chứng giả dược. Phản ứng bất lợi phổ biến là chóng mặt và buồn ngủ. Các phản ứng bất lợi thường có cường độ nhẹ đến trung bình. Trong tất cả các nghiên cứu có đối chứng, tỷ lệ ngừng thuốc do phản ứng bất lợi là 12% ở bệnh nhân dùng pregabalin và 5% ở bệnh nhân dùng giả dược. Các phản ứng bất lợi phổ biến nhất dẫn đến việc ngừng điều trị bằng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Các phản ứng bất lợi sau đây từ các nghiên cứu lâm sàng dựa trên kinh nghiệm được liệt kê dưới đây theo phân loại các cơ quan và theo trình tự tần suất giảm dần (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: $< 1/10.000$), không rõ (không thể ước tính dựa trên dữ liệu hiện tại).

Các phản ứng bất lợi được liệt kê cũng có thể liên quan đến bệnh lý có từ trước và/hoặc các thuốc dùng kèm.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỷ lệ các phản ứng bất lợi nói chung, phản ứng bất lợi trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là tình trạng buồn ngủ đã tăng lên.

Các phản ứng bổ sung được báo cáo từ trải nghiệm hậu mãi được in nghiêng trong danh sách bên dưới

Hệ cơ quan	Tần suất	Phản ứng
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	Thường gặp	Viêm mũi họng.
Rối loạn hệ thống máu và bạch huyết	Ít gặp	Giảm bạch cầu trung tính.
Rối loạn hệ thống miễn dịch	Ít gặp	Quá mẫn.
	Hiếm gặp	Phù mạch, phản ứng dị ứng.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	Thường gặp	Sự thèm ăn tăng lên.
	Ít gặp	Chán ăn, hạ đường huyết.
Rối loạn tâm thần	Thường gặp	Tâm trạng hưng phấn, lú lẫn, cáu kỉnh, mất phương hướng, mất ngủ, ham muốn tình dục giảm.
	Ít gặp	Áo giác, hoang loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng chán nản, tâm trạng phấn chấn, hưng hăng, thay đổi tâm trạng, mất nhân cách, khó tìm từ, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, vô cảm, thờ ơ.
	Hiếm gặp	Mất kiểm chế, hành vi tự tử, ý nghĩ tự sát.
	Không rõ	Phụ thuộc vào thuốc.
Rối loạn hệ thần kinh	Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ, đau đầu.
	Thường gặp	Mất điều hòa, phối hợp bất thường, run, khó nói, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, dị cảm, giảm cảm giác, an thần, rối loạn thăng bằng, hôn mê.
	Ít gặp	Ngát, sưng sờ, rung giật cơ, mất ý thức, tăng động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run có chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, suy giảm tâm thần, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác nóng rát, mất vị giác, khó chịu.
	Hiếm gặp	Co giật, rối loạn khứu giác, giảm vận động, chứng khó viết, hội chứng Parkinson.
Rối loạn mắt	Thường gặp	Nhìn mờ, song thị.
	Ít gặp	Mất thị lực ngoại biên, rối loạn thị giác, sưng mắt, khiếm khuyết thị trường, giảm thị lực, đau mắt, suy nhược, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt.
	Hiếm gặp	Mất thị lực, viêm giác mạc, dao động, thay đổi nhận thức về độ sâu thị giác, giãn đồng tử, lác, độ sáng thị giác.
Rối loạn tai và mê cung	Thường gặp	Chóng mặt.
	Ít gặp	Rối loạn tăng thính.
Rối loạn tim	Ít gặp	Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ 1, nhịp chậm xoang, suy tim sung huyết.
	Hiếm gặp	QT kéo dài, nhịp xoang nhanh, rối loạn nhịp xoang.
Rối loạn mạch máu	Ít gặp	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh ngoại biên.
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	Ít gặp	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngáy, khô mũi.
	Hiếm gặp	Phù phổi, nghẹn họng.
	Không rõ	Suy hô hấp.
Rối loạn tiêu hóa	Ít gặp	Nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, chướng bụng, khô miệng.
	Hiếm gặp	Bệnh trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm cảm giác miệng.
	Không rõ	Cổ trướng, viêm tụy, sung lưỡi, khó nuốt.
Rối loạn gan mật	Ít gặp	Men gan tăng cao ¹ .
	Hiếm gặp	Vàng da.
	Rất hiếm gặp	Suy gan, viêm gan

Rối loạn da và mô dưới da	Ít gặp	Phát ban sẩn, mày đay, tăng tiết mồ hôi, ngứa.
	Hiếm gặp	Hoại tử biểu bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, mô hôi lạnh.
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	Thường gặp	Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chân tay, co thắt cổ tử cung.
	Ít gặp	Sưng khớp, đau cơ, co giật cơ, đau cổ, cứng cơ.
	Hiếm gặp	Tiêu cơ vân.
Rối loạn thận và tiết niệu	Ít gặp	Tiểu không tự chủ, tiểu khó.
	Hiếm gặp	Suy thận, thiếu niệu, bí tiểu.
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Thường gặp	Rối loạn cương dương.
	Ít gặp	Rối loạn chức năng tinh dịch, chậm xuất tinh, đau bụng kinh, đau vú.
	Hiếm gặp	Vô kinh, tiết dịch vú, vú to, vú to.
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	Thường gặp	Phù ngoại biên, phù nề, dáng đi bất thường, té ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi.
	Ít gặp	Phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát nước, ớn lạnh, suy nhược.
Thăm khám	Thường gặp	Tăng cân
	Ít gặp	Creatinine phosphokinase máu tăng, glucose máu tăng, số lượng tiểu cầu giảm, creatinine máu tăng, kali máu giảm, cân nặng giảm
	Hiếm gặp	Số lượng bạch cầu giảm.

¹ Tăng Alanine aminotransferase (ALT) và tăng aspartate aminotransferase (AST).

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn, các triệu chứng cai pregabalin đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các triệu chứng sau đây đã được đề cập: mất ngủ, nhức đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, căng thẳng, trầm cảm, đau đớn, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt.

Những triệu chứng này có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

Liên quan đến việc ngừng điều trị lâu dài 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 lượng.

Bệnh nhi

Dữ liệu về tính an toàn của pregabalin được quan sát thấy trong 5 nghiên cứu nhi khoa ở bệnh nhân bị động kinh cục bộ có hoặc không có biểu hiện toàn thể thứ phát (nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả trong 12 tuần ở bệnh nhân từ 4 đến 16 tuổi, n = 295; nghiên cứu 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 nhân mô kéo dài 1 năm về độ an toàn, n = 54 và n = 431) tương tự như kết quả quan sát được trong các nghiên cứu ở người lớn của bệnh nhân động kinh. Các tác dụng phụ phổ biến nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu kéo dài 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 họng. Các tác dụng phụ phổ biến nhất được quan sát thấy trong nghiên cứu kéo dài 14 ngày với điều trị bằng pregabalin là buồn ngủ, nhiễm trùng đường hô hấp trên và sốt.

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ

Báo cáo các phản ứng bất lợi nghi ngờ sau khi cấp phép lưu hành sản phẩm thuốc là quan trọng. Điều đó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích/rủi ro của sản phẩm thuốc.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ LÝ:

Theo kinh nghiệm hậu mãi, các phản ứng bất lợi được báo cáo phổ biến nhất khi dùng quá liều pregabalin bao gồm buồn ngủ, trạng thái lú lẫn, kích động và bồn chồn. Các cơn động kinh cũng đã được ghi nhận.

Trong những trường hợp hiếm hoi, tình trạng hôn mê đã được ghi nhận.

Điều trị quá liều pregabalin nên bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung và có thể bao gồm chạy thận nhân tạo nếu cần thiết.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống co giật, thuốc giảm đau thần kinh.

Mã ATC: N03AX16

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

Cơ chế hoạt động

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

Hiệu quả lâm sàng và an toàn

Đau thần kinh

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

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 10 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng kéo dài tới 13 tuần với liều 2 lần/ ngày (BID) và lên đến 8 tuần với liều 3 lần/ ngày (TID). Nhìn chung, đặc điểm an toàn và hiệu quả của chế độ dùng thuốc BID và TID là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng kéo dài tới 12 tuần đối với cả chứng đau thần kinh ngoại biên và trung ương, cảm giác đau giảm dần vào tuần đầu tiên và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

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

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

Bệnh động kinh

Điều trị bổ trợ

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 3 thử nghiệm lâm sàng có đối chứng trong thời gian 12 tuần với liều BID hoặc TID. Nhìn chung, đặc điểm an toàn và hiệu quả của chế độ dùng thuốc BID và TID là tương tự nhau.

Giảm tần suất động kinh đã được quan sát thấy vào tuần 1.

Bệnh nhi

Hiệu quả và độ an toàn của pregabalin trong điều trị bổ trợ cho bệnh động kinh ở bệnh nhi dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Các tác dụng phụ quan sát được trong một nghiên cứu được động học và khả năng dung nạp trên bệnh nhân từ 3 tháng đến 16 tuổi (n = 65) bị cơn động kinh khởi phát cục bộ cũng tương tự như những tác dụng phụ được quan sát thấy ở người lớn. Kết quả của một nghiên cứu có đối chứng giả dược kéo dài 12 tuần trên 295 bệnh nhi từ 4 đến 16 tuổi và một nghiên cứu có đối chứng 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. Là liệu pháp bổ trợ để điều trị các cơn động kinh khởi phát cục bộ và hai nghiên cứu nhân mở về độ an toàn kéo dài 1 năm ở 54 và 431 bệnh nhi, từ 3 tháng đến 16 tuổi bị bệnh động kinh, cho thấy các tác dụng phụ như sốt và nhiễm trùng đường hô hấp trên được quan sát nhiều hơn thường xuyên hơn so với các nghiên cứu ở người lớn trên bệnh nhân động kinh.

Trong nghiên cứu có đối chứng 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% cơn động kinh khởi phát cục bộ so với ban đầu là 40,6% 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% số người dùng giả dược.

Trong nghiên cứu đối chứng giả dược kéo dài 14 ngày, bệnh nhi (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 động kinh trung bình trong 24 giờ tại thời điểm ban đầu và tại lần thăm khám cuối cùng lần lượt là 4,7 và 3,8 đối với pregabalin 7 mg/kg/ngày, 5,4 và 1,4 đối với pregabalin 14 mg/kg/ngày, và 2,9 và 2,3 đối với giả dược. Pregabalin 14 mg/kg/ngày làm giảm đáng kể tần suất cơn động kinh khởi phát cục bộ theo log 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 giả dược kéo dài 12 tuần trên các đối tượng bị cơn động kinh co giật toàn thể tiên phát (PGTC), 219 đối tượng (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 liệu pháp bổ trợ. Tỷ lệ đối tượng giảm ít nhất 50% tỷ lệ cơn giật PGTC lần lượt là 41,3%, 38,9% và 41,7% đối với 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 liệu pháp BID. Pregabalin không đạt được tính không thua kém so với lamotrigin dựa trên tiêu chí chấm dứt cơn động kinh trong 6 tháng. Pregabalin và lamotrigin đều an toàn và dung nạp tốt tương tự.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 thử nghiệm có đối chứng kéo dài 4 - 6 tuần, một nghiên cứu trên người cao tuổi kéo dài 8 tuần và một nghiên cứu phòng ngừa tái phát dài hạn với giai đoạn phòng ngừa tái phát mù đôi kéo dài 6 tháng.

Việc giảm các triệu chứng của GAD được phản ánh bởi Thang đánh giá lo âu Hamilton (HAM-A) đã được quan sát vào Tuần 1.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng (kéo dài 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 điểm ban đầu đến điểm cuối.

Trong các thử nghiệm có đối chứng, tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng pregabalin bị mờ mắt cao hơn so với bệnh nhân điều trị bằng giả dược và tình trạng này được giải quyết trong phần lớn các trường hợp khi tiếp tục dùng thuốc.

Thử nghiệm nhãn khoa (bao gồm kiểm tra thị lực, kiểm tra thị trường chính thức và kiểm tra đáy mắt bằng phương pháp soi đáy mắt bằng phương pháp giãn nở) đã được tiến hành ở hơn 3600 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng. Ở những bệnh nhân này, thị lực giảm ở 6,5% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 4,8% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Những thay đổi về thị trường được phát hiện ở 12,4% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 11,7% bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Những thay đổi qua soi đáy mắt được quan sát thấy ở 1,7% bệnh nhân điều trị bằng pregabalin và 2,1% bệnh nhân điều trị bằng giả dược

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

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

Hấp thu

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

Phân bố

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

Chuyển hóa

Pregabalin trải qua quá trình chuyển hóa không đáng kể ở người. Sau một liều pregabalin được đánh dấu phóng xạ, khoảng 98% chất phóng xạ được tìm thấy trong nước tiểu là pregabalin không biến đổi. Dẫn xuất N-methyl của pregabalin, chất chuyển hóa chính của pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu, chiếm 0,9% liều dùng. Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, không có dấu hiệu racemic của pregabalin S-enantiomer thành R-enantiomer.

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu qua thận dưới dạng thuốc không đổi. Thời gian bán hủy 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 creatinine.

Cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc đang chạy thận nhân tạo.

Tuyến tính/phi tuyến tính

Dược động học của Pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Sự biến thiên dược động học giữa các đối tượng đối với pregabalin là thấp (< 20%). Dược động học của nhiều liều có thể dự đoán được từ dữ liệu về liều đơn. Vì vậy, không cần theo dõi thường xuyên nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

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

Bệnh nhân suy thận: Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinine. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ khỏi huyết tương một cách hiệu quả bằng thẩm tách máu (sau 4 giờ điều trị thẩm phân máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Vì thận là con đường thải trừ chính nên việc giảm liều ở bệnh nhân suy thận và bổ sung liều sau khi chạy thận nhân tạo là cần thiết.

Bệnh nhân suy gan: Không có nghiên cứu dược động học cụ thể nào được thực hiện ở bệnh nhân suy giảm chức năng gan. Vì pregabalin không trải qua quá trình chuyển hóa đáng kể và được bài tiết chủ yếu dưới dạng thuốc không đổi trong nước tiểu, nên suy giảm chức năng gan được cho là sẽ không làm thay đổi đáng kể nồng độ pregabalin trong huyết tương.

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

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

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

Thời gian bán hủy cuối cùng của pregabalin trung bình khoảng 3 đến 4 giờ ở bệnh nhi từ 6 tuổi trở xuống và 4 đến 6 giờ ở bệnh nhi từ 7 tuổi trở lên.

Phân tích dược động học trên quần thể cho thấy độ thanh thải creatinine là một đồng biến số đáng kể của độ thanh thải pregabalin đường uống, trọng lượng cơ thể là một đồng biến số đáng kể của thể tích phân bố biểu kiến qua đường uống của pregabalin và những mối quan hệ này tương tự ở bệnh nhân trẻ em và người lớn.

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

Bệnh nhân lớn tuổi: Độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi càng cao. Sự giảm độ thanh thải pregabalin đường uống này phù hợp với sự giảm độ thanh thải creatinin liên quan đến tuổi ngày càng tăng. Có thể cần giảm liều pregabalin ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận do tuổi tác.

Phụ nữ cho con bú: Dược động học của 150 mg pregabalin dùng mỗi 12 giờ (liều 300 mg/ ngày) được đánh giá ở 10 phụ nữ đang cho con bú sau sinh ít nhất 12 tuần. Việc cho con bú ít hoặc không ảnh hưởng đến dược động học của pregabalin. Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ với nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 76% nồng độ trong huyết tương mẹ. Liều ước tính cho trẻ sơ sinh từ sữa mẹ (giả sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) của phụ nữ dùng 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày sẽ lần lượt là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày. Những liều ước tính này xấp xỉ 7% tổng liều hàng ngày của mẹ tính theo mg/kg.

14. DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Trong các nghiên cứu dược lý học về an toàn thông thường ở động vật, pregabalin được dung nạp tốt ở liều phù hợp trên lâm sàng. Trong các nghiên cứu về độc tính khi dùng liều lặp lại ở chuột và khỉ, người ta đã quan sát thấy tác dụng trên hệ thần kinh trung ương, bao gồm giảm hoạt động, tăng động và mất điều hòa. Tỷ lệ teo võng mạc tăng lên thường thấy ở chuột bạch tạng già được thấy sau khi tiếp xúc lâu dài với pregabalin ở mức phơi nhiễm ≥ 5 lần mức phơi nhiễm trung bình ở người ở liều lâm sàng tối đa được khuyến cáo.

Pregabalin không gây quái thai ở chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ. Độc tính đối với bào thai ở chuột và thỏ chỉ xảy ra ở mức phơi nhiễm đủ cao hơn mức phơi nhiễm ở người. Trong các nghiên cứu về độc tính trước/sau khi sinh, pregabalin gây ra độc tính cho sự phát triển của chuột ở chuột khi phơi nhiễm > 2 lần mức phơi nhiễm tối đa được khuyến cáo ở người.

Tác dụng phụ lên khả năng sinh sản ở chuột đực và chuột cái chỉ được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm đủ vượt quá mức phơi nhiễm điều trị. Các tác dụng phụ lên cơ quan sinh sản nam giới và các thông số tinh trùng có thể đảo ngược và chỉ xảy ra ở mức phơi nhiễm đủ vượt quá mức phơi nhiễm điều trị hoặc có liên quan đến quá trình thoái hóa tự phát ở cơ quan sinh sản nam giới ở chuột. Do đó, các tác dụng được coi là ít hoặc không có ý nghĩa lâm sàng.

Pregabalin không gây độc gen dựa trên kết quả của nhiều thử nghiệm *in vitro* và *in vivo*.

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư kéo dài hai năm của pregabalin đã được tiến hành trên chuột cống và chuột nhắt. Không quan sát thấy khối u ở chuột ở mức phơi nhiễm lên tới 24 lần mức phơi nhiễm trung bình ở người ở liều lâm sàng tối đa được khuyến cáo là 600 mg/ngày. Ở chuột, không thấy tỷ lệ mắc khối u tăng lên ở mức phơi nhiễm tương tự như mức phơi nhiễm trung bình ở người, nhưng tỷ lệ mắc ung thư máu tăng lên được quan sát thấy ở mức phơi nhiễm cao hơn. Cơ chế hình thành khối u do pregabalin gây ra không gây độc gen ở chuột liên quan đến sự thay đổi tiêu cầu và sự tăng sinh tế bào nội mô liên quan. Những thay đổi tiêu cầu này không xuất hiện ở chuột hoặc ở người dựa trên dữ liệu lâm sàng dài hạn và hạn chế. Không có bằng chứng nào cho thấy nguy cơ liên quan đến con người.

Ở chuột con, các loại độc tính không khác biệt về mặt chất lượng so với ở chuột trưởng thành. Tuy nhiên, chuột con nhạy cảm hơn. Ở liều điều trị, có bằng chứng về các dấu hiệu lâm sàng của hệ thần kinh trung ương về tăng động và nghiêng răng và một số thay đổi về tăng trưởng (ức chế tăng cân thoáng qua trong cơ thể). Tác động lên chu kỳ động dục được quan sát thấy ở mức gấp 5 lần mức phơi nhiễm điều trị ở người. Đã quan sát thấy phản ứng giật mình do âm thanh giảm ở chuột chưa trưởng thành 1 - 2 tuần sau khi tiếp xúc ở mức > 2 lần mức tiếp xúc điều trị ở người. Chín tuần sau khi tiếp xúc, hiệu ứng này không còn có thể quan sát được nữa.

15. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ Alu-PVC x 10 viên nang cứng.

16. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, nơi khô ráo, tránh ánh sáng.

17. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

18. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn nhà sản xuất.

19. CƠ SỞ SẢN XUẤT:

UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD

Plot No - C/6, Steel Town, Opp Nova Petro, AT & Post - Moraiya, Tal - Sanand, City - Moraiya
- 382 213, Dist.-Ahmedabad Gujarat State, Ấn Độ.