

LYRICA

Rx

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Không dùng quá liều chỉ định.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

LYRICA

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH TÍNH VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Mỗi viên nang cứng chứa 75 mg hoặc 150 mg pregabalin.

3. DẠNG BẢO CHẾ:

Viên nang gelatin cứng

Viên nang 75 mg: Viên nang gelatin cứng màu Trắng và Cam, nắp nang có chữ 'Pfizer' và thân nang có chữ 'PCN 75' in bằng mực đen.

Viên nang 150 mg: Viên nang gelatin cứng màu trắng, nắp nang có chữ 'Pfizer' và thân nang có chữ 'PCN 150' in bằng mực đen.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

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 bộ 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.

Đau cơ xơ hóa

Pregabalin được chỉ định để điều trị chứng đau cơ xơ hóa (fibromyalgia).

4.2 Liều dùng và cách dùng

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

Pregabalin có thể uống cùng thức ăn hoặc không.

Đau thần kinh

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

Đau cơ xơ hóa

Liều thông thường với hầu hết bệnh nhân là từ 300 mg đến 450 mg/ngày được chia làm 2 lần. Một số bệnh nhân có thể đạt hiệu quả điều trị tốt hơn với liều 600 mg/ngày. Nên khởi đầu với liều 75 mg, 2 lần/ngày (tức 150 mg/ngày) và có thể tăng lên đến 150 mg, 2 lần/ngày (tức 300 mg/ngày) trong vòng 1 tuần tùy theo hiệu quả và khả năng dung nạp. Bệnh nhân không có đáp ứng đầy đủ với liều 300 mg/ngày có thể tăng lên liều 225 mg, 2 lần/ngày (tức 450 mg/ngày). Nếu cần thiết, ở một số bệnh nhân, tùy theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, có thể tăng lên mức liều tối đa là 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Động kinh

Có thể bắt đầu điều trị bằng pregabalin với liều 150mg mỗi 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. Có thể tăng đến liều tối đa 600 mg/ngày sau 1 tuần điều trị thêm.

Rối loạn lo âu lan tỏa

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

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

Bệnh nhân suy thận

Giảm liều trên các bệnh nhân tổn thương chức năng thận phải tùy theo từng cá nhân và theo tốc độ thanh thải creatinin (CLcr) (Xem Phần 5.2 Các đặc tính dược động học, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy thận), được trình bày trong bảng 1, sử dụng công thức dưới đây:

$$CLcr \text{ (mL/phút)} = \frac{(140 - \text{tuổi (năm)}) \times \text{cân nặng (kg)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ với bệnh nhân nữ})$$

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 (CLcr) (mL/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày (mg/ngày)*				Chế độ liều
≥60	150	300	450	600	BID hoặc TID
30 - 60	75	150	225	300	BID hoặc TID
15 - 30	25-50	75	100-150	150	QD hoặc BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
Liều bổ trợ sau khi thẩm tách máu (mg)**					
Bệnh nhân dùng liều đơn 25 mg/ngày: dùng thêm một liều bổ sung 25 mg hoặc 50 mg					
Bệnh nhân dùng liều đơn 25-50 mg/ngày: dùng thêm một liều bổ sung 50 mg hoặc 75 mg					
Bệnh nhân dùng liều đơn 50-75 mg/ngày: dùng thêm một liều bổ sung 75 mg hoặc 100 mg					
Bệnh nhân dùng liều đơn 75 mg/ngày: dùng thêm một liều bổ sung 100 mg hoặc 150 mg					

TID = Chia thành 3 liều/ngày.

BID = Chia thành 2 liều/ngày.

QD = Liều đơn/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 5.2 Các đặc tính dược động học, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy gan).

Dùng thuốc cho trẻ em và thiếu niên (12–17 tuổi)

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thiếu niên chưa được thiết lập.

Không nên dùng thuốc cho trẻ em (xem Phần 5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Dùng thuốc cho người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Người cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận suy giảm (xem Phần 5.2 Các đặc tính dược động học, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Người cao tuổi (trên 65 tuổi)).

4.3 Chống chỉ định

Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Các bệnh nhân với các bệnh di truyền hiếm gặp về rối loạn dung nạp galactose, thiếu enzym Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

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.

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.

Sau khi lưu hành thuốc, đã có báo cáo về tình trạng mờ mắt nhất thời và một số thay đổi khác về thị lực trên bệnh nhân dùng pregabalin. Khi ngưng dùng thuốc, các triệu chứng về thị lực này có thể sẽ hết hoặc giảm bớt.

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.

Trong điều trị ngắn hạn và dài hạn với pregabalin, sau khi ngưng thuốc, đã quan sát thấy hội chứng cai thuốc trên một số bệnh nhân. Các tác dụng được nhắc đến gồm có: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, vã mồ hôi và tiêu chảy.

Pregabalin chưa được xác định là có tác động trên các thụ thể liên quan đến các loại thuốc bị lạm dụng hay không. Đã có những báo cáo về các trường hợp dùng thuốc sai và lạm dụng thuốc sau khi lưu hành. Cũng như bất kỳ loại thuốc tác động trên hệ thần kinh trung ương (CNS) nào, cần đánh giá cẩn thận bệnh nhân để tìm hiểu về tiền sử lạm dụng thuốc và quan sát các dấu hiệu dùng sai hay lạm dụng pregabalin trên bệnh nhân (ví dụ: biểu hiện tăng dung nạp thuốc, tăng liều thuốc, hành vi tìm kiếm thuốc).

Mặc dù ảnh hưởng của việc ngừng thuốc trên suy thận có hồi phục chưa được nghiên cứu một cách có hệ thống, đã có báo cáo rằng chức năng thận được cải thiện sau khi ngừng hoặc giảm liều pregabalin.

Mặc dù chưa xác định được mối quan hệ nhân quả giữa việc dùng pregabalin và bệnh suy tim sung huyết nhưng đã có một số báo cáo sau khi lưu hành thuốc về bệnh suy tim sung huyết ở một số bệnh nhân dùng pregabalin. Trong một số thử nghiệm ngắn hạn trên các bệnh nhân không có dấu hiệu lâm sàng của các bệnh về tim hoặc mạch ngoại vi, không có mối liên hệ rõ ràng giữa phù ngoại vi và các biến chứng tim mạch như tăng huyết áp hoặc suy tim sung huyết. Do dữ liệu trên các bệnh nhân suy tim sung huyết nặng còn hạn chế, cần thận trọng khi dùng pregabalin trên các bệnh nhân này (xem phần 4.8 Tác dụng không mong muốn).

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

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 được động học.

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.

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. Pregabalin có thể ảnh hưởng tới tác dụng của ethanol và lorazepam. Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, dùng nhiều liều pregabalin đường uống kết hợp với oxycodon, lorazepam, hoặc ethanol không gây tác động lâm sàng quan trọng nào đến hoạt động hô hấp. Pregabalin dường như làm tăng thêm rối loạn nhận thức và chức năng vận động tổng thể gây ra bởi oxycodon.

Sau khi lưu hành thuốc, đã có các báo cáo về suy hô hấp và hôn mê ở bệnh nhân dùng pregabalin và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác. Đã có các báo cáo sau khi lưu hành về các biến cố liên quan đến giảm chức năng đường tiêu hóa dưới (ví dụ: tắc ruột, liệt ruột gây tắc nghẽn, táo bón) khi dùng pregabalin với các thuốc có khả năng gây táo bón, ví dụ như thuốc giảm đau nhóm opioid.

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

4.6 Ảnh hưởng trên khả năng sinh sản, phụ nữ có thai và cho con bú

Phụ nữ có thai

Chưa có các dữ liệu đầy đủ về việc dùng pregabalin trên phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác dụng gây độc trên khả năng sinh sản (xem Phần 5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng). Chưa biết rõ về nguy cơ có thể xảy ra trên người. Do vậy, 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. Nên sử dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh đẻ.

Phụ nữ cho con bú

Pregabalin được bài tiết qua sữa ở phụ nữ cho con bú (xem Mục 5.2 Các đặc tính dược động học). Do tính an toàn của pregabalin ở trẻ nhỏ chưa được biết, nên không khuyến cáo nuôi con bằng sữa mẹ khi đang điều trị bằng pregabalin. Khi quyết định nên ngưng nuôi con bằng sữa mẹ hay ngưng điều trị bằng pregabalin thì cần cân nhắc giữa lợi ích của việc nuôi con bằng sữa mẹ đối với trẻ và lợi ích khi điều trị bằng thuốc này đối với người mẹ.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và 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. Do vậy, bệnh nhân được khuyến không nên lái xe, vận hành máy phức tạp hoặc tham gia các hoạt động mạo hiểm khác cho đến khi xác định được thuốc có ảnh hưởng đến việc thực hiện các hoạt động này hay không.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Chương trình thử nghiệm lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 12.000 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó trên 7.000 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 dùng thuốc do gặp tác dụng không mong muốn là 14% ở các bệnh nhân dùng pregabalin và 5% ở các bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn dẫn đến việc ngưng thuốc nhiều nhất ở nhóm dùng pregabalin là chóng mặt và buồn ngủ.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị được chọn lọc qua phân tích góp từ dữ liệu của các cuộc nghiên cứu lâm sàng được liệt kê trong bảng dưới đây (Bảng 2) theo phân loại hệ thống - cơ quan (System Organ Class - SOC). Tần suất của các thuật ngữ sau đây được dựa vào các tác dụng không mong muốn của thuốc có tính chất nhân quả thuần túy trong bộ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng (rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) và hiếm gặp ($< 1/1000$)).

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 phối hợp.

Bảng 2: Tác dụng không mong muốn xảy ra trong thử nghiệm lâm sàng

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 trung tính
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	Hưng cảm, lú lẫn, cầu kính, trầm cảm, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục.
Ít gặp	Ảo giác, thao thức, bồn chồn, trầm cảm, hưng cảm, tính khí thất thường, mộng mị, khó diễn đạt bằng lời nói, tăng ham muốn tình dục, mất khả năng đạt cực khoái.
Hiếm gặp	Hoảng loạn, mất phản xạ có điều kiện, thờ ơ.
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	Chóng mặt, buồn ngủ
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, chứng giât cơ, tăng hoạt động tâm thần vận động, rối loạn vận động, chóng mặt tư thế, run hữu ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhân thức, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng xúc giác, cảm giác nóng bỏng.
Hiếm gặp	Sững sờ, loạn khứu giác, giảm vận động cơ, mất vị giác, chứng khó viết.
Rối loạn về mắt	
Hay gặp	Nhìn mờ, song thị
Ít gặp	Mất thị giác ngoại biên, rối loạn thị lực, sưng mắt, giảm thị trường, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, hoa mắt, khô mắt, tăng chảy nước mắt, kích ứng mắt.
Hiếm gặp	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
Hiếm gặp	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, ngáy
Hiếm gặp	Tắc nghẽn họng, khô mũi.

Rối loạn đường tiêu hóa

Thường gặp Nôn, táo bón, 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, khó nuốt

Rối loạn da và mô dưới da

Ít gặp Mọc nốt sần đỏ, nổi mề đay, toát mồ hôi
Hiếm gặp Toát mồ hôi lạnh

Rối loạn về hệ cơ xương và mô liên kết

Thường gặp Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt cổ tử cung
Ít gặp Sưng 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, bí tiểu
Hiếm gặp Suy thận, thiếu niệu

Rối loạn về tuyến vú và hệ sinh sản

Ít gặp Rối loạn cương dương, rối loạn tình dục, chậm phóng tinh, đau
bụng kinh
Hiếm gặp Đau vú, mất kinh, vú tiết dịch, to vú

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, tức ngực, đau, sốt, khát, lạnh run, suy nhược

Thăm khám

Thường gặp Tăng cân
Ít gặp Tăng creatin phosphokinase huyết, tăng alanin aminotransferase
huyết, tăng aspartat aminotransferase huyết, tăng glucose huyết,
giảm số lượng tiểu cầu, giảm kali huyết, giảm cân.
Hiếm gặp Giảm tế bào bạch cầu, tăng creatinin huyết.

Các tác dụng không mong muốn sau đây được báo cáo trong quá trình THEO DÕI SAU KHI LƯU HÀNH:

Rối loạn hệ miễn dịch: Ít gặp: Quá mẫn; Hiếm gặp: phù mạch, phản ứng dị ứng.

Các rối loạn hệ thần kinh: Rất thường gặp: Đau đầu; Ít gặp: Bất tỉnh, sa sút tinh thần

Các rối loạn về mắt: Hiếm gặp: Viêm giác mạc^s

Các rối loạn về tim: Hiếm gặp: Suy tim sung huyết

Các rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Hiếm gặp: Phù phổi

Các rối loạn hệ tiêu hóa: Thường gặp: Buồn nôn, tiêu chảy; Hiếm gặp: Sưng lưỡi

Các rối loạn da và mô dưới da: Ít gặp: Sưng mắt, ngứa

Các rối loạn về thận và tiết niệu: Hiếm gặp: Bí tiểu

Rối loạn tuyến vú và hệ sinh sản: Hiếm gặp: Vú to ở nam^s

Các rối loạn toàn thân và tại chỗ: Ít gặp: Khó chịu

§ Tần suất xuất hiện của tác dụng không mong muốn được ước tính bằng cách sử dụng "Quy tắc 3".

"Quy tắc 3", còn được gọi là công thức Hanley, được sử dụng để ước lượng giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% của xác suất xảy ra các tác dụng không mong muốn chưa từng quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng. Quy tắc này cho rằng "Nếu không có ai trong số n bệnh nhân có xảy ra biến cố mà chúng ta quan tâm, thì chúng ta có thể tin cậy 95% rằng xác suất để xảy ra biến cố này tối đa là $3/n$ trong n bệnh nhân (nghĩa là $3/n$). Nói cách khác, giới hạn trên của khoảng tin cậy 95% với tỷ lệ $0/n$ là khoảng $3/n$ ". Quy tắc này cũng được khuyến nghị tại hướng dẫn tóm tắt đặc tính sản phẩm của EMA (EMA SmPC), tháng 9 năm 2009.

4.9 Quá liều

Trong trường hợp quá liều nhưng không quá 15 g, không có tác dụng không mong muốn bất ngờ nào được báo cáo.

Sau khi lưu hành thuốc, các tác dụng phụ phổ biến nhất được báo cáo khi dùng quá liều pregabalin bao gồm rối loạn cảm xúc, buồn ngủ, tình trạng lú lẫn, trầm cảm, lo âu, và bồn chồn.

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 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng, Bảng 1).

5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Nhóm trị liệu: Chống động kinh. Mã ATC: N03AX16.

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

Cơ chế tác dụng

Pregabalin gắn với 1 tiểu đơn vị phụ ($\alpha_2\delta$ -protein) của kênh calci cổng điện thế trong hệ thống 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.

Kinh nghiệm lâm sàng

Đau thần kinh

Hiệu quả của thuốc đã được chỉ ra từ các nghiên cứu trong bệnh thần kinh do tiểu đường và chứng đau thần kinh sau zona. Hiệu quả của thuốc chưa được nghiên cứu trong các mô hình đau thần kinh khác.

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 9 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 chế độ liều 2 lần/ngày và 3 lần/ngày là tương tự nhau.

Trong các thử nghiệm lâm sàng trong tối đa 13 tuần, đã quan sát thấy có giảm đau trong tuần thứ nhất và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, 35% bệnh nhân được điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân được điều trị với giả dược đã đạt được mức cải thiện 50% ở điểm đau. Đối với bệnh nhân không bị buồn ngủ, mức cải thiện về điểm đau đó cũng đã được quan sát ở 33% bệnh nhân điều trị với pregabalin và 18% bệnh nhân dùng giả dược. Với bệnh nhân từng có buồn ngủ tỷ lệ đáp ứng là 48% đối với pregabalin và 16% đối với giả dược.

Đau cơ xơ hóa

Đơn trị liệu bằng pregabalin được nghiên cứu trong 5 nghiên cứu đối chứng bằng giả dược, trong đó có 3 nghiên cứu trong 12 tuần với liều cố định, một nghiên cứu trong 7 tuần với liều cố định và một nghiên cứu trong 6 tháng để đánh giá hiệu quả lâu dài. Điều trị bằng pregabalin trong tất cả các nghiên cứu với liều cố định đã đạt được mức giảm đau đáng kể trong bệnh đau cơ xơ hóa ở liều từ 300 đến 600 mg (2 lần/ngày).

Trong 3 nghiên cứu với liều cố định trong 12 tuần, 40% bệnh nhân dùng pregabalin đạt mức cải thiện điểm đau từ 30% trở lên so với 28% bệnh nhân dùng giả dược, 23% bệnh nhân điều trị đạt mức cải thiện điểm đau từ 50% trở lên so với 15% bệnh nhân dùng giả dược.

Pregabalin đạt điểm đánh giá tổng thể cao hơn hẳn so với giả dược trong thang điểm PGIC (Patient Global Impression of Change - Cảm giác thay đổi tổng thể của bệnh nhân) trong 3 nghiên cứu liều cố định trong 12 tuần (41% bệnh nhân dùng pregabalin cảm thấy đỡ hơn rất nhiều hoặc đỡ hơn nhiều so với 29% bệnh nhân dùng giả dược). Trong thang điểm FIQ (bảng câu hỏi về tác dụng trên đau cơ xơ hóa), so với giả dược, pregabalin đạt mức cải thiện có ý nghĩa thống kê về mặt chức năng trong 2 trên 3 nghiên cứu với liều cố định được đánh giá.

Điều trị bằng pregabalin cải thiện đáng kể chất lượng giấc ngủ theo đánh giá của bệnh nhân trong 4 nghiên cứu dùng liều cố định được tính theo Thang đánh giá giấc ngủ trong Nghiên cứu kết quả y học (MOS-SS). Thang đánh giá phụ về rối loạn giấc ngủ, chỉ số vấn đề về giấc ngủ nói chung MOS-SS và nhật ký chất lượng giấc ngủ hàng ngày.

Trong nghiên cứu 6 tháng, mức cải thiện đau, điểm đánh giá tổng thể (PGIC), chức năng (tổng điểm FIQ) và giấc ngủ (MOS-SS Thang đánh giá phụ về rối loạn giấc ngủ) được duy trì ở bệnh nhân dùng pregabalin với thời gian kéo dài hơn giả dược rõ rệt.

Dùng pregabalin với liều 600 mg/ngày cho mức cải thiện cao hơn về chất lượng giấc ngủ theo đánh giá của bệnh nhân so với liều 300 mg và 450 mg/ngày; tác dụng giảm đau bình quân, điểm đánh giá tổng thể, và chỉ số FIQ là tương tự giữa liều 450 mg và 600 mg/ngày, mặc dù liều 600 mg/ngày được dung nạp kém hơn.

Động kinh

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

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

Rối loạn lo âu lan tỏa

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

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

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

5.2 Các đặc tính dược động học

Dược động học ổn định của pregabalin là giống nhau trên những người tình nguyện khỏe mạnh, các bệnh nhân động kinh đang dùng thuốc chống động kinh và các bệnh nhân đau 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 sử dụng nhắc lại, tình trạng ổn định đạt được trong khoảng 24 - 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

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin dễ dàng 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-methylat 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 pregabalin dạng đồng phân và tuyến thành đồng phân hữu tuyến.

1 hai 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. Tốc độ thanh thải pregabalin huyết tương và tốc độ thanh thải thân tỷ lệ thuận với tốc độ thanh thải creatinin (xem Phần 5.2 Các đặc tính dược động học, Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy thận).

Cần phải điều chỉnh liều cho các bệnh nhân suy thận hoặc phải thẩm tách máu (xem Phần 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng 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%). 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.

Dược động học ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

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

Suy thận

Tốc độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với tốc 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 của pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Bởi vì thải trừ qua thận là đường thải trừ chính, cần phải giảm liều cho bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung cho bệnh nhân thẩm tách máu (xem Phần 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng, Bảng 1).

Suy gan

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

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Tốc độ thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi cao. Mức giảm của tốc độ thanh thải pregabalin theo đường uống thống nhất với mức giảm của tốc 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 4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng, Bảng 1).

Phụ nữ cho con bú

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

5.3 Các 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 và khỉ, đã quan sát thấy các ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương, bao gồm giảm vận động, tăng vận động và mất khả năng điều hòa cơ. Thường quan sát thấy hiện tượng tăng tỉ lệ teo võng mạc ở chuột già bị 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 trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Độc tính gây quái thai trên chuột cống và thỏ chỉ xảy ra khi dùng liều cao hơn lượng sử dụng trên người. Trong các nghiên cứu độc tính trước hoặc sau khi sinh, pregabalin gây độc tính tăng trưởng trên con non của chuột cống ở liều lớn hơn 2 lần liều tối đa trên người.

Khả năng gây đột biến gen

Pregabalin không gây hại cho gen dựa trên các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo*.

Khả năng gây ung thư

Các nghiên cứu 2 năm về khả năng gây ung thư của pregabalin được tiến hành trên chuột nhắt và chuột cống. Không phát hiện được khối u nào trên chuột cống dùng liều gấp 24 lần liều trung bình trên người với liều dùng lâm sàng khuyến cáo tối đa là 600 mg/ngày. Trên chuột nhắt với liều dùng tương tự liều dùng trên người, không thấy có sự tăng khối u nào, nhưng có ghi nhận được mức tăng tỷ lệ u mạch máu (haemangiosarcoma) ở liều cao hơn. Cơ chế không gây hại cho gen của sự tạo thành khối u do pregabalin gây ra trên chuột nhắt bao gồm các thay đổi về tiểu cầu và đi liên với tăng sinh tế bào nội mạc. Các thay đổi về tiểu cầu không xảy ra trên chuột cống và người theo các dữ liệu lâm sàng ngắn hạn hoặc kéo dài có giới hạn. Không có bằng chứng nào về các nguy cơ liên quan trên người.

Trên chuột cống chưa trưởng thành, các loại độc tính không khác nhau về chất so với trên chuột trưởng thành. Tuy nhiên chuột cống chưa trưởng thành nhạy cảm hơn nhiều. Ở liều điều trị, có các dấu hiệu lâm sàng của hệ thần kinh trung ương (CNS) là tăng cường 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 được quan sát ở liều cao gấp 5 lần liều sử dụng trên người. Các tác dụng trên hành vi/nhân thức được phát hiện trên chuột cống chưa trưởng thành từ 1-2 tuần sau khi dùng liều > 2 lần (phản xạ nghe đột ngột) hoặc > 5 lần (khả năng tiếp thu/trí nhớ) liều trên người. Việc giảm phản xạ nghe đột ngột được thấy trên chuột cống chưa trưởng thành từ 1-2 tuần sau khi dùng liều > 2 lần liều điều trị trên người. 9 tuần sau khi dùng thuốc, không còn thấy các tác dụng này nữa.

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1 Danh mục tá dược

Lactose monohydrat, tinh bột ngô, talc, vỏ nang (chứa gelatin, nước, titan dioxide, oxid sắt đỏ, natri laurylsulfat, silica colloidal khan, mực in màu đen SW-9009/-9009).

6.2 Tương kỵ

Không áp dụng.

6.3 Thời hạn sử dụng

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

6.4 Những lưu ý đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ánh sáng và tránh ẩm.

6.5 Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

LYRICA (pregabalin) 75 mg: Hộp 4 vỉ bằng nhựa PVC/Nhôm, mỗi vỉ chứa 14 viên nang cứng.

LYRICA (pregabalin) 150 mg: Hộp 4 vỉ bằng nhựa PVC/Nhôm, mỗi vỉ chứa 14 viên nang cứng.

Tiêu chuẩn: Nhà sản xuất

Nhà sản xuất: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany.

LPD Date: May 20, 2014

Reference CDS Date: May 01, 2014

Reference USPI Date: Dec 23, 2013

PAA056432