

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

Pregabalin 25mg/ Pregabalin 50mg/ Pregabalin 75mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên chứa:

	Thuốc Pregabalin 25mg	Thuốc Pregabalin 50mg	Thuốc Pregabalin 75mg
Thành phần được chất	Pregabalin 25 mg	Pregabalin 50 mg	Pregabalin 75 mg
Thành phần tá dược	Lactose monohydrat, maize starch, talc, nang gelatin cỡ số 4 (titanium dioxide, gelatin)	Lactose monohydrat, maize starch, talc, nang gelatin cỡ số 3 (oxid sắt đỏ, titanium dioxide, gelatin)	Lactose monohydrat, maize starch, talc, nang gelatin cỡ số 4 (indigo carmin, erythrosin, titanium dioxide, gelatin)

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang cứng.

Thuốc Pregabalin 25mg: Viên nang gelatin cỡ số 4 có thân và nắp nang màu trắng, bên trong chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

Thuốc Pregabalin 50mg: Viên nang gelatin cỡ số 3 có thân và nắp nang màu hồng, bên trong chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

Thuốc Pregabalin 75mg: Viên nang gelatin cỡ số 4 có thân nang màu trắng và nắp nang màu hạt dẻ, bên trong chứa bột màu trắng đến trắng ngà.

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 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).

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng

Dùng đường uống, có thể uống cùng thức ăn hoặc không.

Liều dùng

Khoảng liều 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 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.

Động kinh:

Có thể bắt đầu điều trị bằng pregabalin 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 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.

Đau cơ xơ hóa:

Liều thông thường với hầu hết bệnh nhân là từ 300 mg - 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.

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 *Đặc tính 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.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy gan (Xem phần *Đặc tính dược động học* ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Suy gan).

Trẻ em và thanh thiếu niên (12 - 17 tuổi):

Sự an toàn và hiệu quả của pregabalin cho trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên chưa được thiết lập. Không nên dùng thuốc cho trẻ em (Xem phần *Đặc tính dược động học*, Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng).

Người cao tuổi (trên 65 tuổi):

Người cao tuổi có thể cần giảm liều pregabalin do chức năng thận suy giảm (Xem phần *Đặc tính dược động học* ở những nhóm bệnh nhân đặc biệt, Người cao tuổi).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với pregabalin hoặc bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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 đái tháo 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 *Tác dụng không mong muốn của thuốc*).

SỬ DỤNG THUỐC CHO 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. 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. Do tính an toàn của pregabalin ở trẻ nhỏ chưa được biết, 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.

Khả năng sinh sản

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

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

Nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở chuột cống cái đã cho thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản. Nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở chuột cống đực đã cho thấy có tác dụng không mong muốn trên khả năng sinh sản và ảnh hưởng đến sự phát triển. Chưa biết sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này.

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. Do vậy, bệnh nhân được khuyên 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.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác 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.

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 đái tháo đường dùng đường uống, các thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabin và topiramát, 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



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.

Tương kỵ

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Chương trình thử nghiệm lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 12000 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó trên 7000 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 gộp 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 ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$) 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	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Nhiễm khuẩn và Nhiễm ký sinh trùng		Viêm mũi hầu		
Rối loạn máu và hệ bạch huyết			Giảm bạch cầu hạt trung tính	
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa		Tăng cảm giác ngon miệng	Chán ăn, hạ đường huyết	
Rối loạn về tâm thần		Hung cảm, lú lẫn, cầu kinh, trầm cảm, rối loạn định hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục	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	Hoảng loạn, mất phản xạ có điều kiện, thờ ơ

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Rối loạn hệ thần kinh	Chóng mặt, buồn ngủ	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	Ngất, chứng giật 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 nhận thức, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng xúc giác, cảm giác nóng bỏng	Sững sờ, loạn khứu giác, giảm vận động cơ, mất vị giác, chứng khó viết
Rối loạn về mắt		Nhìn mờ, song thị	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	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		Mất thăng bằng	Tăng thính lực	
Rối loạn về tim			Nhịp tim nhanh, block nhĩ thất độ I, nhịp chậm xoang	Nhịp nhanh xoang, loạn nhịp xoang
Rối loạn về mạch			Hạ huyết áp, tăng huyết áp, nóng bừng, đỏ bừng, lạnh chân tay	
Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất			Khó thở, chảy máu cam, ho, sưng huyết mũi, viêm mũi, ngáy	Tắc nghẽn họng, khô mũi
Rối loạn đường tiêu hóa		Nôn, táo bón, đầy hơi, trướng bụng, khô miệng	Bệnh thực quản hồi lưu, tăng tiết nước bọt, giảm xúc giác ở miệng	Tràn dịch màng bụng, viêm tụy, khó nuốt
Rối loạn da và mô dưới da			Mọc nốt sần đỏ, nổi mề đay, toát mồ hôi	Toát mồ hôi lạnh
Rối loạn về hệ cơ xương và mô liên kết		Chuột rút, đau khớp, đau lưng, đau chi, co thắt cổ tử cung	Sưng các khớp, đau cơ, rung cơ, đau cổ, cứng cơ	Tiêu cơ vân
Rối loạn về thận và đường niệu			Tiểu không kiểm soát, bí tiểu	Suy thận, thiếu niệu
Rối loạn về tuyến vú và hệ sinh sản			Rối loạn cương dương, rối loạn tinh dịch, chậm phóng tinh, đau bụng kinh	Đau vú, mất kinh, vú tiết dịch, to vú
Rối loạn toàn thân và tại chỗ		Phù ngoại vi, phù nề, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm giác bất thường, mệt mỏi	Phù toàn thân, tức ngực, đau, sốt, khát, lạnh run, suy nhược	
Thăm khám		Tăng cân	Tăng creatin phosphokinase huyết, tăng alanin aminotransferase huyết, tăng aspartat aminotransferase huyết, tăng glucose huyết, giảm	Giảm tế bào bạch cầu, tăng creatinin huyết

Phân loại theo hệ cơ quan	Rất thường gặp	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
			số lượng tiểu cầu, giảm kali huyết, giảm cân	

Các tác dụng không mong muốn của thuốc 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.

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

Rối loạn về mắt: Hiếm gặp: Viêm giác mạc.

Rối loạn về tim: Hiếm gặp: Suy tim sung huyết.

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất: Hiếm gặp: Phù phổi.

Rối loạn hệ tiêu hóa: Thường gặp: Buồn nôn, tiêu chảy; Hiếm gặp: Sung lưỡi.

Rối loạn da và mô dưới da: Ít gặp: Sung mặt, ngứa.

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.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ: Ít gặp: Khó chịu.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

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.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03AX16

Pregabalin là một chất tương tự như acid gamma-aminobutyric (GABA) (acid (S)-3- (aminomethyl)-5-methylhexanoic). Pregabalin gắn với 1 tiểu đơn vị phụ ($\alpha 2$ - δ 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 calci ở tủy sống, có thể thông qua sự ngăn cản vận chuyển calci và/hoặc giảm dòng calci. 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 đái tháo 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.

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.

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 mg 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.



ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

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

Hấp thu

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

Phân bố

Các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy pregabalin qua được hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và hiện diện trong sữa chuột mẹ. Ở người, thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin sau khi uống khoảng 0,56 lít/kg. Pregabalin không gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

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

Thải trừ

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

Cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân có chức năng thận giảm hoặc đang thẩm tách máu.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến cáo hàng ngày. Sự biến thiên dược động học của pregabalin giữa các cá thể 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 các 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:

Độ thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ hiệu quả khỏi huyết tương nhờ thẩm tách máu (sau 4 giờ thẩm tách máu nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Do thải trừ qua thận là đường thải trừ chính nên cần giảm liều ở những bệnh nhân suy thận và dùng liều bổ sung sau thẩm tách máu.

Suy gan:

Chưa có các nghiên cứu dược động học chuyên biệt được thực hiện ở những bệnh nhân suy chức năng gan. Vì pregabalin được chuyển hóa không đáng kể và được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi, bệnh nhân suy gan dự kiến sẽ không có thay đổi đáng kể về nồng độ của pregabalin trong huyết tương.

Trẻ em:

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 mức liều 2,5, 5, 10 và 15 mg/kg/ngày trong một nghiên cứu về dược động học và khả năng dung nạp thuốc.

Sau khi cho bệnh nhi uống pregabalin vào lúc đói, thông thường thời gian để đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương tương tự nhau trên toàn bộ nhóm tuổi và xuất hiện sau 0,5 - 2 giờ dùng thuốc.

Các thông số C_{max} và AUC của pregabalin tăng tuyến tính khi tăng liều trong mỗi nhóm tuổi. AUC thấp hơn khoảng 30% ở bệnh nhi < 30 kg do việc tăng trọng lượng cơ thể điều chỉnh độ thanh thải khoảng 43% ở những bệnh nhân này so với những bệnh nhân \geq 30 kg.

Pregabalin có thời gian bán thải cuối cùng trung bình khoảng 3 - 4 giờ ở bệnh nhi \leq 6 tuổi, và 4 - 6 giờ ở bệnh nhi \geq 7 tuổi.

Phân tích dược động theo dân số cho thấy độ thanh thải creatinin là một đồng biến có ý nghĩa của độ thanh thải pregabalin đường uống, trọng lượng cơ thể là một đồng biến có ý nghĩa của thể tích phân bố biểu kiến của pregabalin, và các mối liên hệ này tương tự nhau ở trẻ em và người lớn.

Dược động học của pregabalin ở bệnh nhi < 3 tháng tuổi chưa được nghiên cứu.

Người cao tuổi:

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 ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương liên quan đến tuổi cao.

Phụ nữ cho con bú:

Dược động học của pregabalin liều 150 mg dùng mỗi 12 giờ (300 mg/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% trong huyết tương của người mẹ. Liều pregabalin trung bình từ sữa mẹ mà trẻ nhận hàng ngày (giả sử lượng sữa tiêu thụ trung bình là 150 mL/kg/ngày) của phụ nữ dùng 300 mg/ngày hoặc liều tối đa 600 mg/ngày sẽ tương ứng là 0,31 hoặc 0,62 mg/kg/ngày. Những liều ước tính này chiếm khoảng 7% tổng liều hàng ngày của người mẹ tính theo mg/kg.

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 \geq 5 lần liều trung bình cho người ở liều lâm sàng khuyến cáo tối đa.

Tác dụng gây quái thai:

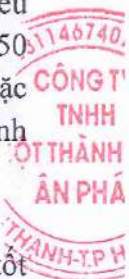
Pregabalin không gây quái thai trên chuột nhắt, chuột cống và thỏ. Độc tính gây quái thai trên chuột cống và thỏ chỉ xảy ra khi dùng liều cao hơn lượng sử dụng trên người. Trong các nghiên cứu độc tính trước hoặc sau khi sinh, pregabalin gây độc tính tăng trưởng trên con non của chuột cống ở liều lớn 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 nhất bao gồm các thay đổi về tiểu cầu và đi liền 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 động trên hành vi/nhận 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 giám 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

LABORATORIOS LICONSA, S.A.

Avda. Miralcampo, 7, Pol. Ind. Miralcampo, Azuqueca de Henares, 19200 Guadalajara,
Tây Ban Nha

