

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ HÊ DUYỆT
Lần đầu: 20/03/2019

GIÁM ĐỐC
Trần Ngọc Sơn



761102

28651

A

Reg. No./ SDK:

Manufacturer/ Cơ sở sản xuất:
KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

Importer/ DNK:

Each hard capsule contains:
Pregabalin.....50 mg
For Indication, Contraindication, Precaution and Recommended dosage see enclosed package insert.
Do not store above 30 °C.
Read the package leaflet before use.
Keep out of the sight and reach of children.

Thành phần: Mỗi viên nang cứng chứa:
Pregabalin.....50 mg
Chỉ định, cách dùng, chống chỉ định và các thông tin khác: xem trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc kèm theo.
Bảo quản: ở nhiệt độ dưới 30°C.
Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS
Hạn dùng là ngày cuối cùng của tháng hết hạn.

Đề xa tầm tay trẻ em.
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Rewisca 50mg
hard capsules

56 hard capsules / 56 viên nang cứng

Rewisca 50mg
hard capsules / viên nang cứng
Pregabalin 50 mg








4 x 14 hard capsules / 4 vỉ x 14 viên nang cứng


Rewisca 50mg
hard capsules / viên nang cứng
Pregabalin 50 mg


4 x 14 hard capsules / 4 vỉ x 14 viên nang cứng
Oral use / Thuốc uống


Rx Prescription drug
Thuốc kê đơn


Batch No./ Số lô SK:
Mfg. Date/ NSX:
Exp. Date/ HD:


-  - PMS-185C-KRKA
-  - PMS-695C-KRKA
-  - PMS-695C-KRKA (10% - 50%)
-  - PMS-695C-KRKA (10% - 30%)
-  - PMS-355C-KRKA
-  - PMS-295C-KRKA
-  - NELAKIRANO POLJE



Emb. mat.: ZL. Rewisca 56x50 mg
VN
Datum: 13.04.2016
Izdelal: M. Golob


Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg


Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg


Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg


Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg


Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg



Rewisca 50 mg
hard capsules
Pregabalin 50 mg


Handwritten signature



GIÁM ĐỐC
Trần Ngọc Sơn

Batch No., EXP date are printed


Emb. mat.: KL.REWISCA 50MG a14 VN
Datum: 13.04.2016
Izdelal: M. Golob

Rx

Rewisca 50 mg/ Rewisca 75 mg/ Rewisca 150 mg

Viên nang cứng Pregabalin 50 mg/ 75 mg/ 150 mg

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng Rewisca 50 mg chứa:

Thành phần hoạt chất: Pregabalin..... 50 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinised starch, Talc.

Thành phần vỏ nang gelatin: Titanium dioxide (E171) (C.I. No. 77891), Gelatin, Yellow iron oxide (E172) (C.I. No. 77492), Black printing ink.

Mỗi viên nang cứng Rewisca 75 mg chứa:

Thành phần hoạt chất: Pregabalin..... 75 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinised starch, Talc

Thành phần vỏ nang gelatin: Titan dioxide (E171) (C.I. No. 77891), yellow iron oxide (E172) (C.I. No. 77492), gelatin, Black printing ink.

Mỗi viên nang cứng Rewisca 150 mg chứa:

Thành phần hoạt chất: Pregabalin..... 150 mg

Thành phần tá dược: Pregelatinised starch, Talc.

Thành phần vỏ nang: Titan dioxide (E171) (C.I. No. 77891), Gelatin, Red iron oxide (E172) (C.I. No. 77491), Yellow iron oxide (E172) (C.I. No. 77492), Black printing ink.

DẠNG BÀO CHẾ:

Viên nang cứng

Mô tả sản phẩm:

Rewisca 50 mg: Viên nang cứng, thân nang màu trắng, nắp nang màu vàng tươi. Nắp nang được in ký hiệu "P50" màu đen. Bên trong nang có chứa bột màu trắng hoặc trắng nhạt. Cỡ nang số 3.

Rewisca 75 mg: Viên nang cứng, thân nang màu vàng nâu, nắp nang màu vàng nâu. Nắp nang được in ký hiệu "P75" màu đen. Bên trong nang có chứa bột màu trắng hoặc trắng nhạt. Cỡ nang số 4.

Rewisca 150 mg: Viên nang cứng, thân nang màu trắng, nắp nang màu nâu vàng. Nắp nang được in ký hiệu "P150" màu đen. Bên trong nang có chứa bột màu trắng hoặc trắng nhạt. Cỡ nang số 2.

CHỈ ĐỊNH:

Đau thần kinh:

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

Bệnh động kinh:

Rewisca được chỉ định như một liệu pháp bổ trợ cho người lớn có cơn động kinh cục bộ có hoặc không có cơ giật toàn thân thứ phát.

Rối loạn lo âu lan tỏa:

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

LIỀU DÙNG, CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

Khoảng liều dùng từ 150 đến 600 mg mỗi ngày được chia hai hoặc ba lần.

Đau thần kinh:

Điều trị bằng pregabalin có thể được bắt đầu với liều 150 mg mỗi ngày, chia hai hoặc ba lần. Dựa trên khả năng dung nạp và đáp ứng của từng bệnh nhân, liều dùng có thể được tăng đến 300 mg mỗi

ngày sau khoảng 3 đến 7 ngày, và nếu cần thiết có thể dùng liều tối đa 600 mg mỗi ngày sau khoảng 7 ngày tăng liều.

Bệnh động kinh:

Điều trị bằng pregabalin có thể được bắt đầu với liều 150 mg mỗi ngày, chia hai hoặc ba lần. Dựa trên khả năng dung nạp và đáp ứng của từng bệnh nhân, liều dùng có thể được tăng đến 300 mg mỗi ngày sau 7 ngày. Liều tối đa 600 mg mỗi ngày có thể đạt được sau 7 ngày tăng liều.

Rối loạn lo âu lan tỏa:

Khoảng liều từ 150 đến 600 mg mỗi ngày, chia hai hoặc ba lần. Sự cần thiết của việc điều trị cần được đánh giá lại thường xuyên. Điều trị bằng pregabalin có thể được bắt đầu với liều 150 mg mỗi ngày. Dựa trên khả năng dung nạp và đáp ứng của từng bệnh nhân, liều dùng có thể được tăng đến 300 mg mỗi ngày sau 7 ngày. Sau 7 ngày tiếp theo, liều dùng có thể tăng đến 450 mg mỗi ngày. Liều tối đa là 600 mg mỗi ngày có thể đạt được sau 7 ngày tăng liều.

Ngưng sử dụng pregabalin:

Theo tình trạng lâm sàng hiện tại, nếu được yêu cầu ngưng sử dụng pregabalin, cần thực hiện từ từ trong thời gian tối thiểu 1 tuần không phụ thuộc vào chỉ định.

Bệnh nhân bị suy thận:

Pregabalin chủ yếu được loại bỏ ra khỏi tuần hoàn toàn thân qua bài tiết ở thận dưới dạng không đổi. Do thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin nên giảm liều ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương phải được xem xét theo độ thanh thải creatinin (CLcr) được đưa ra trong bảng 1 dưới đây và được xác định theo công thức sau:

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

Pregabalin được loại bỏ một cách hiệu quả từ huyết tương bằng cách thẩm tách máu (50% thuốc trong 4 giờ). Đối với những bệnh nhân đang thẩm tách máu, liều pregabalin hàng ngày nên được điều chỉnh dựa trên chức năng thận của bệnh nhân. Bên cạnh liều dùng hàng ngày, một liều bổ trợ nên được dùng ngay sau mỗi 4 giờ thực hiện thẩm tách máu (xem Bảng 1).

Bảng 1. Điều chỉnh liều dùng pregabalin dựa trên chức năng thận

Thanh thải creatinin (CLcr) (ml/phút)	Tổng liều pregabalin hàng ngày*		Chế độ liều
	Liều khởi đầu (mg/ngày)	Liều tối đa (mg/ngày)	
≥ 60	150	600	Chia 2 lần/ngày hoặc chia 3 lần/ngày
≥30 - <60	75	300	Chia 2 lần/ngày hoặc chia 3 lần/ngày
≥15 - <30	25 – 50	150	1 lần/ngày hoặc chia 2 lần/ngày
<15	25	75	1 lần/ngày
Liều bổ trợ sau khi thẩm tách máu (mg)			
	25	100	Liều đơn ⁺

* Tổng liều hàng ngày (mg/ngày) cần chia như được chỉ định trong cách dùng theo mg/liều

+ Liều bổ trợ là liều đơn bổ sung

Bệnh nhân bị suy gan:

Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân bị suy gan.

Trẻ em:

Độ an toàn và hiệu quả khi dùng Rewisca cho trẻ em dưới 12 tuổi và thanh thiếu niên (12-17 tuổi) chưa được xác định. Chưa có các dữ liệu về việc dùng thuốc cho trẻ em.

Người già (trên 65 tuổi):

Có thể cần giảm liều pregabalin ở người già do chức năng thận của họ bị suy giảm (xem mục *Bệnh nhân bị suy thận*):

Cách dùng:

Thuốc chỉ dùng đường uống.

Có thể uống thuốc trong hoặc ngoài bữa ăn.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Quá mẫn với pregabalin hoặc bất kỳ thành phần nào của thuốc được liệt kê trong mục tá dược.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Thận trọng khi sử dụng:

Bệnh nhân bị tiểu đường

Theo tình trạng lâm sàng hiện tại, một số bệnh nhân bị tiểu đường có biểu hiện tăng cân khi điều trị bằng pregabalin có thể cần phải điều chỉnh các thuốc hạ đường huyết.

Phản ứng quá mẫn

Đã có báo cáo hậu mẫn về các phản ứng quá mẫn, gồm cả trường hợp bị phù mạch. Nên ngưng sử dụng pregabalin ngay lập tức nếu có các triệu chứng của phù mạch, như sưng mắt, quanh miệng, hoặc đường hô hấp trên.

Chóng mặt, ngủ gà, mất ý thức, lú lẫn, tâm thần suy giảm

Điều trị bằng pregabalin gây chóng mặt và ngủ gà, điều này có thể làm tăng khả năng xảy ra chấn thương do tai nạn (ngã) ở người già. Đã có báo cáo hậu mẫn về mất ý thức, lú lẫn và tâm thần suy giảm. Do đó, bệnh nhân được khuyến cáo nên thận trọng cho đến khi họ đã quen với những tác dụng không mong muốn có thể xảy ra của thuốc.

Các tác dụng trên thị giác

Trong các thử nghiệm có kiểm soát, một tỷ lệ cao các bệnh nhân điều trị bằng pregabalin đã được báo cáo là nhìn mờ hơn so với các bệnh nhân dùng giả dược. Trong các nghiên cứu lâm sàng có thực hiện các thử nghiệm nhãn khoa, tỷ lệ giảm thị lực và những thay đổi thị trường là lớn hơn ở những bệnh nhân điều trị bằng pregabalin so với bệnh nhân dùng giả dược; tỷ lệ những thay đổi soi đáy mắt là lớn hơn so với những bệnh nhân dùng giả dược (xem mục *Đặc tính dược lực học*).

Trong kinh nghiệm hậu mẫn, các tác dụng không mong muốn trên thị giác cũng đã được báo cáo, gồm mất thị lực, nhìn mờ hoặc những thay đổi khác ở thị lực, nhiều tác dụng trong số này chỉ là thoáng qua. Ngưng sử dụng pregabalin có thể làm giảm hoặc tăng các triệu chứng này.

Suy thận

Đã có báo cáo về các trường hợp suy thận và trong một số trường hợp đã cho thấy ngưng điều trị pregabalin làm hồi phục các tác dụng không mong muốn này.

Ngưng sử dụng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời

Chưa có đầy đủ dữ liệu về việc ngưng sử dụng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời để dùng đơn độc pregabalin, khi mà kiểm soát cơn động kinh với hỗ trợ bằng pregabalin đã được ghi nhận.

Các triệu chứng cai thuốc

Sau khi ngưng điều trị pregabalin ngắn hạn hoặc dài hạn, các triệu chứng cai thuốc đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các triệu chứng bao gồm: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, bồn chồn, tiêu chảy, hội chứng cúm, tình trạng kích động, trầm cảm, đau, co giật, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt, cho thấy sự phụ thuộc thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị.

Co giật, gồm tình trạng động kinh liên tục và không có hồi tỉnh và cơn co giật lớn, có thể xảy ra trong quá trình điều trị pregabalin hoặc ngay sau khi ngưng điều trị pregabalin.

Đối với ngưng sử dụng pregabalin dài hạn, các dữ liệu cho thấy tỷ lệ xảy ra và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng.

Suy tim sung huyết

Đã có báo cáo hậu mẫn về suy tim sung huyết xảy ra ở một số bệnh nhân sử dụng pregabalin. Những phản ứng này chủ yếu gặp khi sử dụng pregabalin để điều trị bệnh thần kinh ở người lớn tuổi bị tổn thương tim mạch. Nên sử dụng cẩn thận pregabalin ở những bệnh nhân này. Ngưng sử dụng pregabalin có thể làm hồi phục 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 của các tác dụng không mong muốn nói chung, các tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là ngủ gà tăng lên. Điều này có thể được cho là một hiệu ứng cộng do các thuốc dùng đồng thời (ví dụ như thuốc chống co cứng) cần thiết cho tình trạng này. Điều này cần được xem xét khi kê đơn pregabalin cho các trường hợp này.

Ý nghĩ và hành vi tự tử

Ý nghĩ và hành vi tự tử đã được báo cáo xảy ra ở những bệnh nhân được điều trị bằng các thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các nghiên cứu ngẫu nhiên có kiểm soát giả dược của các thuốc chống động kinh cũng đã cho thấy sự tăng nhẹ nguy cơ có ý nghĩ và hành vi tự tử. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết rõ và các dữ liệu có sẵn không loại trừ khả năng tăng nguy cơ khi sử dụng pregabalin.

Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử và cần được điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) nên được khuyến cáo để tìm tư vấn y tế nếu có các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử.

Giảm chức năng đường tiêu hóa

Đã có những báo cáo hậu mãi về các trường hợp liên quan đến giảm chức năng đường tiêu hóa (ví dụ như tắc ruột, liệt ruột, táo bón) khi điều trị đồng thời pregabalin với các thuốc có khả năng gây táo bón, như thuốc giảm đau opioid. Khi sẽ sử dụng kết hợp pregabalin và opioid, cần xem xét các biện pháp để ngăn ngừa táo bón (đặc biệt là ở nữ giới và người già).

Dùng thuốc sai, khả năng lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc

Các trường hợp dùng thuốc sai, lạm dụng và phụ thuộc thuốc đã được báo cáo. Cần thận trọng khi sử dụng ở những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc và bệnh nhân cần được theo dõi các triệu chứng của việc dùng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc pregabalin (tăng dung nạp, tăng liều, hành vi tìm kiếm thuốc đã được báo cáo).

Bệnh não

Đã có báo cáo các trường hợp bị bệnh não, chủ yếu là ở những bệnh nhân có các yếu tố tiềm ẩn có thể phát triển bệnh não.

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

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ/ Biện pháp tránh thai ở nam và nữ

Do chưa rõ nguy cơ tiềm ẩn ở người, biện pháp tránh thai hiệu quả phải được sử dụng ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

Phụ nữ mang thai

Chưa có dữ liệu đầy đủ khi sử dụng pregabalin cho phụ nữ mang thai.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy thuốc gây độc tính đối với sinh sản. Chưa biết rõ nguy cơ tiềm ẩn đối với con người.

Không nên sử dụng Rewisca cho phụ nữ mang thai trừ khi thật cần thiết (nếu lợi ích của việc điều trị cho người mẹ lớn hơn nguy cơ tiềm ẩn cho thai nhi).

Phụ nữ cho con bú

Pregabalin được bài tiết vào sữa mẹ. Ảnh hưởng của pregabalin đến trẻ sơ sinh/trẻ nhỏ là chưa rõ. Cần quyết định ngưng cho trẻ bú sữa mẹ hoặc ngưng điều trị pregabalin có tính đến lợi ích của việc điều trị và nguy cơ có thể xảy ra.

Khả năng sinh sản

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

Trong một thử nghiệm lâm sàng để đánh giá ảnh hưởng của pregabalin đến sự di chuyển của tinh trùng, nam giới khỏe mạnh được điều trị bằng pregabalin ở liều 600 mg/ngày. Sau 3 tháng điều trị, không ghi nhận ảnh hưởng đến sự di chuyển của tinh trùng.

Nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột cái đã cho thấy tác dụng không mong muốn đối với sinh sản. Nghiên cứu khả năng sinh sản ở chuột đực đã cho thấy các tác dụng không mong muốn đối với sự phát triển và sinh sản. Sự liên quan về mặt lâm sàng của những phát hiện này chưa được biết rõ.

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

Rewisca có thể có ảnh hưởng nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Rewisca có thể gây chóng mặt và ngủ gà và do đó có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Bệnh nhân được khuyến khích không nên lái xe, sử dụng máy móc phức tạp hoặc tham gia vào các hoạt động có thể gây nguy hiểm khác cho đến khi đã biết được ảnh hưởng của thuốc đến khả năng thực hiện các hoạt động này của họ.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Do pregabalin được bài tiết chủ yếu trong nước tiểu ở dạng không đổi, được chuyển hóa không đáng kể ở người (< 2% liều dùng được tìm thấy trong nước tiểu ở dạng các chất chuyển hóa), không ức chế chuyển hóa thuốc trong *in vitro*, và không gắn kết với protein huyết tương, nên nó không có khả năng xảy ra các tương tác về dược động học với thuốc khác.

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

Theo đó, trong các nghiên cứu *in vivo* không có các tương tác về dược động học có liên quan đến lâm sàng được ghi nhận giữa pregabalin và phenytoin, carbamazepin, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone hoặc ethanol. Phân tích dược động học quần thể đã chỉ ra rằng các thuốc trị đái tháo đường dùng đường uống, thuốc lợi tiểu, insulin, phenobarbital, tiagabine và topiramate không có ảnh hưởng có ý nghĩa về mặt lâm sàng đối với thanh thải pregabalin.

Các thuốc tránh thai dùng đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl estradiol

Sử dụng đồng thời pregabalin với các thuốc tránh thai đường uống, norethisterone và/hoặc ethinyl estradiol không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của từng chất.

Các thuốc ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương

Pregabalin có thể làm tăng các tác dụng của ethanol và lorazepam. Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát, sử dụng đồng thời pregabalin đa liều dùng đường uống với oxycodone, lorazepam, hoặc ethanol không gây các ảnh hưởng quan trọng trên lâm sàng đối với hô hấp. Theo kinh nghiệm hậu mãi, đã có những báo cáo về suy hô hấp và hôn mê ở những bệnh nhân đang dùng pregabalin và các thuốc làm suy yếu hệ thần kinh trung ương khác. Pregabalin làm tăng sự suy giảm nhận thức và chức năng vận động thô do oxycodone gây ra.

Các tương tác trên người già

Không có các nghiên cứu tương tác dược lực học cụ thể được tiến hành trên người già. Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện trên người lớn trưởng thành.

Tương kỵ của thuốc:

Không áp dụng

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Tóm tắt sơ lược về độ an toàn

Chương trình thử lâm sàng với pregabalin được tiến hành trên hơn 8900 bệnh nhân dùng pregabalin, trong đó có trên 5600 bệnh nhân tham gia vào thử nghiệm mù đôi giả dược có kiểm soát. Các tác dụng không mong muốn hay gặp được báo cáo là chóng mặt và ngủ gà. Các tác dụng không mong muốn thường ở mức độ nhẹ và vừa. Trong tất cả các nghiên cứu có kiểm soát, tỷ lệ ngưng dùng thuốc do các tác dụng không mong muốn là 12% với những bệnh nhân dùng pregabalin và 5% với những bệnh nhân dùng giả dược. Các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất dẫn đến việc ngưng dùng thuốc ở nhóm pregabalin là chóng mặt và ngủ gà.

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Trong bảng 2 dưới đây, các tác dụng không mong muốn xảy ra với tỷ lệ lớn hơn so với dùng giả dược và ở nhiều hơn một bệnh nhân, được liệt kê theo phân loại cơ quan và tần suất (rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$), không rõ tần suất (không thể ước lượng được từ những dữ liệu hiện có). Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được liệt kê theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê cũng có thể là do bệnh lý tiềm ẩn và/hoặc các thuốc sử dụng đồng thời.

Trong điều trị đau thần kinh trung ương do tổn thương tủy sống, tỷ lệ của các tác dụng không mong muốn nói chung, tác dụng không mong muốn trên hệ thần kinh trung ương và đặc biệt là ngủ gà tăng lên.

Các tác dụng không mong muốn đã báo cáo trong kinh nghiệm hậu mãi được in nghiêng trong bảng danh sách dưới đây.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn của pregabalin

Phân loại hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
<i>Thường gặp</i>	Viêm mũi họng
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
<i>Ít gặp</i>	Giảm bạch cầu trung tính
Rối loạn hệ miễn dịch	
<i>Ít gặp</i>	Quá mẫn
<i>Hiếm gặp</i>	Phù mạch, phản ứng dị ứng
Rối loạn dinh dưỡng và chuyển hóa	
<i>Thường gặp</i>	Tăng sự thèm ăn
<i>Ít gặp</i>	Chán ăn, hạ đường huyết
Rối loạn tâm thần	
<i>Thường gặp</i>	Tâm trạng sáng khoái, lú lẫn, dễ bị kích thích, mất phương hướng, mất ngủ, giảm ham muốn tình dục
<i>Ít gặp</i>	Ao giác, cơn hoảng loạn, bồn chồn, kích động, trầm cảm, tâm trạng buồn phiền, tâm trạng phấn chấn, <i>sự gây hấn</i> , những thay đổi tâm trạng, mất nhân cách, khó khăn khi tìm từ diễn đạt, giấc mơ bất thường, tăng ham muốn tình dục, không đạt được cực khoái, lãnh đạm
<i>Hiếm gặp</i>	Giải ức chế
Rối loạn hệ thần kinh	
<i>Hay gặp</i>	Chóng mặt, ngủ gà, đau đầu
<i>Thường gặp</i>	Mất điều hòa, bất thường trong phối hợp, run, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, suy giảm trí nhớ, rối loạn chú ý, dị cảm, giảm xúc giác, an thần, mất cân bằng, ngủ lịm
<i>Ít gặp</i>	Ngất, trạng thái sững sờ, giật rung cơ, mất ý thức, tăng hoạt động tâm thần vận động, loạn vận động, chóng mặt tư thế, run chủ ý, rung giật nhãn cầu, rối loạn nhận thức, tinh thần suy giảm, rối loạn ngôn ngữ, giảm phản xạ, tăng cảm giác, cảm giác bỏng rát, mất vị giác, khó chịu
<i>Hiếm gặp</i>	<i>Co giật</i> , loạn khứu, giảm chức năng vận động, loạn năng viết
Rối loạn thị giác	
<i>Thường gặp</i>	Nhìn mờ, song thị
<i>Ít gặp</i>	Mất thị giác ngoại vi, rối loạn thị giác, sưng mắt, khuyết tật thị trường, giảm thị lực, đau mắt, mỏi mắt, lóa mắt, khô mắt, tăng tiết nước mắt, kích ứng mắt
<i>Hiếm gặp</i>	Mất thị lực, viêm giác mạc, nhìn dao động, thay đổi nhận thức về chiều sâu của thị giác, giãn đồng tử, lác mắt, giảm thị lực.
Rối loạn tai và mê đạo	
<i>Thường gặp</i>	Chóng mặt
<i>Ít gặp</i>	Tăng thính lực
Rối loạn tim	
<i>Ít gặp</i>	Nhịp tim nhanh, bloc nhĩ thất độ I, nhịp tim chậm xoang, suy tim sung huyết
<i>Hiếm gặp</i>	Kéo dài khoảng QT, nhịp tim nhanh xoang, loạn nhịp xoang
Rối loạn mạch máu	
<i>Ít gặp</i>	Hạ huyết áp, tăng huyết áp, cơn nóng bừng, đỏ bừng mặt, lạnh ngoại vi

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất	
<i>Ít gặp</i>	Khó thở, chảy máu cam, ho, nghẹt mũi, viêm mũi, ngứa, khô mũi
<i>Hiếm gặp</i>	Phổi phù nề, đau thất hống
Rối loạn tiêu hóa	
<i>Thường gặp</i>	Nôn, buồn nôn, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi, chướng bụng, khô miệng
<i>Ít gặp</i>	Trào ngược dạ dày thực quản, tăng tiết nước bọt, giảm xúc giác ở miệng
<i>Hiếm gặp</i>	Cổ trướng, viêm tụy, sung lười, khó nuốt
Rối loạn gan mật	
<i>Ít gặp</i>	Tăng men gan*
<i>Hiếm gặp</i>	Vàng da
<i>Rất hiếm gặp</i>	Suy gan, viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	
<i>Ít gặp</i>	Ban da nổi mụn, mày đay, tăng tiết mồ hôi, ngứa
<i>Hiếm gặp</i>	Hội chứng Stevens Johnson, mô hôi lạnh
Rối loạn mô liên kết và cơ xương	
<i>Thường gặp</i>	Chuột rút cơ, đau khớp, đau lưng, đau chân tay, co thắt cổ tử cung
<i>Ít gặp</i>	Sung khớp, đau cơ, co giật cơ, đau cổ, cứng cơ
<i>Hiếm gặp</i>	Globin cơ niệu kịch phát
Rối loạn thận và tiết niệu	
<i>Ít gặp</i>	Tiêu không kiểm soát, khó tiểu tiện
<i>Hiếm gặp</i>	Suy thận, giảm niệu, bí tiểu
Rối loạn hệ sinh sản và vú	
<i>Thường gặp</i>	Rối loạn chức năng cương dương
<i>Ít gặp</i>	Rối loạn chức năng tinh dịch, xuất tinh chậm, đau bụng kinh, đau ngực
<i>Hiếm gặp</i>	Vô kinh, chắt tiết ở vú, tăng kích thước vú, to vú ở nam giới
Rối loạn toàn thân và tại vị trí dùng thuốc	
<i>Thường gặp</i>	Phù ngoại vi, phù nề, dáng đi bất thường, ngã, cảm giác say rượu, cảm thấy bất thường, mệt mỏi
<i>Ít gặp</i>	Phù toàn thân, phù mắt, tức ngực, đau, sốt, khát, ón lạnh, suy nhược
Ảnh hưởng đến các kết quả xét nghiệm	
<i>Thường gặp</i>	Tăng cân
<i>Ít gặp</i>	Tăng creatine phosphokinase trong máu, tăng đường huyết, giảm số lượng tiểu cầu, tăng creatinin máu, giảm kali máu, giảm cân
<i>Hiếm gặp</i>	Giảm số lượng bạch cầu

* Tăng alanine aminotransferase (ALT) và tăng aspartate aminotransferase (AST)

Sau khi ngưng sử dụng pregabalin ngắn hạn hoặc dài hạn, các triệu chứng cai thuốc đã được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các phản ứng sau đã được ghi nhận: mất ngủ, đau đầu, buồn nôn, lo lắng, tiêu chảy, hội chứng cúm, co giật, tình trạng kích động, trầm cảm, đau, tăng tiết mồ hôi và chóng mặt, cho thấy sự phụ thuộc thuốc. Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Liên quan đến việc ngưng điều trị pregabalin thời gian dài, dữ liệu cho thấy tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng cai thuốc có thể liên quan đến liều dùng.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Quá liều:

Trong kinh nghiệm hậu mãi, các tác dụng không mong muốn thường gặp nhất được ghi nhận khi dùng quá liều pregabalin bao gồm ngủ gà, tình trạng lú lẫn, kích động và bồn chồn.

Động kinh cũng đã được báo cáo.

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

Cách xử trí:

Điều trị quá liều pregabalin bao gồm các biện pháp điều trị hỗ trợ chung và có thể bao gồm thẩm tách máu nếu cần thiết (xem mục *Liều dùng, Cách dùng* - Bảng 1)

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm trị liệu: Chống động kinh.

Mã ATC: N03AX16.

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

Cơ chế tác dụng

Pregabalin gắn kết với một tiểu đơn vị phụ trợ ($\alpha 2$ - δ protein) của kênh calci phụ thuộc điện thế trong hệ thống thần kinh trung ương.

Độ an toàn và hiệu quả trên lâm sàng

Đau thần kinh

Hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm ở người bị bệnh thần kinh đái tháo đường, đau dây thần kinh sau zona và chấn thương tủy sống. Hiệu quả chưa được nghiên cứu trong các dạng khác của đau thần kinh.

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

Trong các thử nghiệm lâm sàng lên đến 12 tuần cho cả trường hợp đau thần kinh trung ương và ngoại vi, giảm đau đã được ghi nhận trong tuần đầu và được duy trì trong suốt thời gian điều trị.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đau thần kinh ngoại vi, 35% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 18% số bệnh nhân dùng giả dược có tỷ lệ đáp ứng giảm đau 50% tính theo điểm. Đối với bệnh nhân không bị ngủ gà, tỷ lệ đáp ứng này được ghi nhận ở 33% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 18% số bệnh nhân dùng giả dược. Đối với những bệnh nhân có ngủ gà, tỷ lệ đáp ứng là 48% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 16% số bệnh nhân dùng giả dược.

Trong thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát đau thần kinh trung ương, 22% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 7% số bệnh nhân dùng giả dược có tỷ lệ đáp ứng giảm đau 50% tính theo điểm.

Bệnh động kinh

Điều trị bổ trợ

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 3 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong 12 tuần với liều hoặc BID hoặc TID. Nhìn chung, độ an toàn và hiệu quả của chế độ liều BID và TID là tương tự nhau.

Giảm tần số cơn động kinh đã được ghi nhận trong tuần đầu.

Đơn trị (bệnh nhân mới được chẩn đoán)

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 1 thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát trong 56 tuần với liều BID.

Pregabalin và lamotrigine có độ an toàn và khả năng dung nạp tốt tương tự nhau.

Rối loạn lo âu lan tỏa

Pregabalin đã được nghiên cứu trong 6 thử nghiệm có kiểm soát trong 4-6 tuần, một nghiên cứu ở người già trong 8 tuần và một nghiên cứu ngăn ngừa tái phát kéo dài với giai đoạn ngăn ngừa tái phát mù đôi trong 6 tháng.

Giảm các triệu chứng của GAD được thể hiện qua thang lo âu Hamilton (HAM-A) đã được ghi nhận trong tuần đầu.

Trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát (trong 4-8 tuần), 52% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 38% số bệnh nhân dùng giả dược đã có tỷ lệ đáp ứng ít nhất là 50% trong tổng điểm HAM-A từ đầu đến điểm cuối.

Trong các thử nghiệm có kiểm soát, tỷ lệ các bệnh nhân điều trị bằng pregabalin được báo cáo nhìn mờ là cao hơn so với bệnh nhân dùng giả dược và được hồi phục trong đa số các trường hợp với liều dùng liên tục. Thử nghiệm nhãn khoa (bao gồm kiểm tra thị lực, kiểm tra thị trường và soi giãn đáy mắt) đã được tiến hành ở trên 3600 bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát. Ở những bệnh nhân này, thị lực giảm ở 6,5% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin, và 4,8% số bệnh nhân dùng giả dược. Các thay đổi thị trường đã được ghi nhận ở 12,4% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin, và 11,7% số bệnh nhân dùng giả dược. Những thay đổi khi soi đáy mắt đã

được ghi nhận ở 1,7% số bệnh nhân được điều trị bằng pregabalin và 2,1% số bệnh nhân dùng giả dược.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Pregabalin đạt được trạng thái ổn định tương tự như ở người tình nguyện khỏe mạnh, bệnh nhân động kinh dùng thuốc chống động kinh và 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 sau 1 giờ khi dùng cả liều đơn và liều đa. Sinh khả dụng đường uống của pregabalin khoảng $\geq 90\%$ và không phụ thuộc vào liều dùng. Khi dùng nhắc lại, tình trạng ổn định đạt được trong vòng 24 đến 48 giờ. Tốc độ hấp thu pregabalin giảm khi dùng cùng với thức ăn dẫn đến C_{max} giảm khoảng 25-30% và làm chậm t_{max} khoảng 2,5 giờ. Tuy nhiên, sử dụng pregabalin với thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể nào về mặt lâm sàng tới mức độ hấp thu pregabalin.

Phân bố

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng, pregabalin qua được hàng rào máu não ở chuột nhắt, chuột cống và khỉ. Pregabalin qua được nhau thai ở chuột cống và có mặt trong sữa chuột. Ở người, thể tích phân bố của pregabalin sau khi uống khoảng 0,56 l/kg. Pregabalin không gắn kết với protein huyết tương.

Chuyển hóa

Pregabalin được chuyển hóa không đáng kể trong cơ thể người. Sau khi dùng một liều pregabalin có đánh dấu phóng xạ, khoảng 98% pregabalin được tìm thấy trong nước tiểu là ở dạng chưa chuyển hóa. 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 nào về sự biến đổi của pregabalin dạng S-enantiomer đến dạng R-enantiomer.

Thải trừ

Pregabalin được thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình của pregabalin là 6,3 giờ. Thanh thải pregabalin huyết tương và thanh thải thận tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin (xem phần *Suy thận*). Điều chỉnh liều dùng ở bệnh nhân bị giảm chức năng thận hoặc đang thẩm tách máu là cần thiết.

Tính tuyến tính/ không tuyến tính

Dược động học của pregabalin là tuyến tính trong khoảng liều khuyến dùng hàng ngày. Khoảng biến thiên của dược động học của pregabalin là thấp ($< 20\%$). Dược động học của liều đa có thể được dự đoán từ các dữ liệu của liều đơn. Vì vậy, không cần theo dõi thường xuyên nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Giới tính

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

Suy thận

Thanh thải pregabalin tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin. Ngoài ra, pregabalin được loại bỏ ra khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu (Sau 4 giờ thẩm tách máu, nồng độ pregabalin trong huyết tương giảm khoảng 50%). Do thải trừ qua thận là con đường thải trừ chính, giảm liều ở bệnh nhân bị suy thận, và dùng liều bổ sung sau khi thẩm tách máu là cần thiết.

Suy gan

Không có các nghiên cứu dược động học đặc hiệu được tiến hành ở bệnh nhân bị giảm chức năng gan. Vì pregabalin không được chuyển hóa đáng kể và bài tiết chủ yếu ở dạng không đổi trong nước tiểu, nên bệnh nhân bị giảm chức năng gan sẽ không có thay đổi đáng kể nồng độ pregabalin trong huyết tương.

Người già (trên 65 tuổi)

Thanh thải pregabalin có xu hướng giảm khi tuổi tăng lên. Sự giảm thanh thải pregabalin đường uống phù hợp với sự giảm thanh thải creatinin do tuổi tác. Giảm liều pregabalin có thể được yêu cầu ở những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương do tuổi tác.

Phụ nữ cho con bú

Được động học của pregabalin liều 150 mg mỗi 12 giờ (liều 300 mg hàng ngày) được đánh giá ở 10 phụ nữ cho con bú ở ít nhất 12 tuần sau sinh. Việc cho con bú có ít hoặc không có ảnh hưởng đến được động học của pregabalin. Pregabalin được bài tiết vào trong sữa mẹ với nồng độ trung bình ở trạng thái ổn định khoảng 76% nồng độ thuốc trong huyết tương của người mẹ. Liều dùng ở trẻ sơ sinh được ước lượng từ sữa mẹ (giả sử mức tiêu thụ sữa trung bình là 150 ml/kg/ngày) ở phụ nữ đang dùng liều 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 là khoảng 7% tổng liều dùng hàng ngày ở người mẹ tính theo mg/kg.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp chứa 4 vỉ x 14 viên nang cứng.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC
KRKA, D.D., NOVO MESTO

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.



GIÁM ĐỐC

Trần Ngọc Sơn



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG

Phạm Thị Vân Hạnh

Ally