

บริลลืออร์ BRILLIOR®

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

บริลลืออร์ (Brillior®)

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

แต่ละแคปซูล ประกอบด้วย pregabalin (พริกาบาลิน) 25 มก. 50 มก. และ 75 มก.

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

25 มก.: แคปซูลสีขาว มีตัวอักษรสีดำ “Pfizer” บนปลอกแคปซูล และ “PGN 25” บนตัวแคปซูล

50 มก.: แคปซูลสีขาว มีแถบสีดำบนตัวแคปซูล มีตัวอักษรสีดำ “Pfizer” บนปลอกแคปซูล และ “PGN 50” บนตัวแคปซูล

75 มก.: แคปซูลสีขาว-ส้ม มีตัวอักษรสีดำ “Pfizer” บนปลอกแคปซูล และ “PGN 75” บนตัวแคปซูล

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

อาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic pain)

pregabalin มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท

ส่วนกลางและส่วนปลายในผู้ใหญ่ รวมทั้งอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาทส่วน

ปลายในผู้ป่วยโรคเบาหวาน (diabetic peripheral neuropathy) และภายหลังการเป็นโรคงูสวัด

(post-herpetic neuralgia)

โรคลมชัก

pregabalin มีข้อบ่งใช้เป็นยาเสริมร่วมกับยากันชักมาตรฐานในการรักษาโรคลมชักแบบ partial seizure ทั้งที่มีและไม่มี secondary generalization ในผู้ใหญ่

โรควิตกกังวลทั่วไป (Generalized Anxiety Disorder)

pregabalin มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาโรควิตกกังวลทั่วไปในผู้ใหญ่

Fibromyalgia

pregabalin มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ขนาดรับประทานอยู่ระหว่าง 150–600 มก. ต่อวัน โดยแบ่งรับประทาน 2-3 ครั้ง

pregabalin อาจให้โดยการรับประทานร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

อาการเจ็บปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic pain)

ควรเริ่มการรักษาด้วย pregabalin ในขนาด 150 มก. ต่อวัน ขนาดรับประทานอาจเพิ่มขึ้นเป็น 300 มก. ต่อวัน หลังจากที่ได้รับยาไป 3-7 วัน ขึ้นกับการตอบสนองและความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย และถ้าจำเป็นอาจเพิ่มขนาดรับประทานได้สูงสุดถึง 600 มก. ต่อวันในอีก 7 วันถัดมา

โรคลมชัก (Epilepsy)

ควรเริ่มการรักษาด้วย pregabalin ในขนาด 150 มก. ต่อวัน ขนาดรับประทานอาจเพิ่มขึ้นเป็น 300 มก. ต่อวัน หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 1 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองและความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย และอาจเพิ่มขนาดรับประทานสูงสุดได้ถึง 600 มก. ต่อวัน ในอีกสัปดาห์ถัดมา

โรควิตกกังวลทั่วไป (Generalized Anxiety Disorder)

ขนาดรับประทานอยู่ระหว่าง 150–600 มก. ต่อวัน โดยแบ่งรับประทาน 2-3 ครั้ง ควรมีการประเมินซ้ำถึงความจำเป็นในการรักษาอย่างสม่ำเสมอ

สามารถเริ่มการรักษาด้วย pregabalin ในขนาด 150 มก. ต่อวัน ขนาดรับประทานอาจเพิ่มขึ้นเป็น 300 มก. ต่อวัน หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 1 สัปดาห์ ขึ้นกับการตอบสนองและความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย หลังจากนั้นอีกหนึ่งสัปดาห์ อาจเพิ่มขนาดรับประทานได้ถึง 450 มก. ต่อวัน ขนาดรับประทานสูงสุดอาจเพิ่มได้ถึง 600 มก. ต่อวันในอีกสัปดาห์ถัดมา

Fibromyalgia

สำหรับผู้ป่วยส่วนใหญ่ช่วงขนาดยาปกติคือ 300-450 มก. ต่อวัน โดยแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยบางรายอาจได้รับประโยชน์เพิ่มเติมที่ขนาดยา 600 มก. ต่อวัน ควรเริ่มการรักษาด้วยขนาด 75 มก. วันละ 2 ครั้ง (150 มก. ต่อวัน) ขนาดรับประทานอาจเพิ่มขึ้นเป็น 150 มก. วันละ 2 ครั้ง (300 มก. ต่อวัน) ภายใน 1 สัปดาห์ขึ้นกับประสิทธิภาพและความทนต่อยา ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับประโยชน์อย่างเพียงพอด้วยขนาดการรักษา 300 มก. ต่อวัน อาจเพิ่มขนาดรับประทานได้ถึง 225 มก. วันละ

2 ครั้ง (450 มก. ต่อวัน) ถ้าจำเป็น ในผู้ป่วยบางรายอาจเพิ่มขนาดรับประทานสูงสุดได้ถึง 600 มก. ต่อวัน หลังจากที่ได้รับยาไปแล้ว 1 สัปดาห์ถัดมา ทั้งนี้ขึ้นกับการตอบสนองและความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย

การหยุดใช้ยา pregabalin

หากต้องหยุดใช้ยา pregabalin แนะนำให้ค่อยๆ ลดยาลงอย่างช้าๆ ในช่วงเวลาอย่างน้อย 1 สัปดาห์

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

การลดขนาดยาในผู้ป่วย ที่ไตทำงานบกพร่องจะต้องพิจารณาเป็นรายๆ ไป ตามสภาวะการทำงานของไต [creatinine clearance (CL_{cr})] (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ - การทำงานของไตบกพร่อง) ตามที่ระบุในตารางที่ 1 ซึ่งกำหนดโดยสูตรดังต่อไปนี้

$$CL_{Cr} \text{ (มิลลิลิตร/นาที)} = \frac{[140 - \text{อายุ (ปี)}] \times \text{น้ำหนัก (กิโลกรัม)}}{72 \times \text{ระดับ creatinine ในซีรัม (มก./เดซิลิตร)}} \quad (\times 0.85 \text{ สำหรับผู้ป่วยหญิง})$$

สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) ควรมีการปรับขนาดรับประทานของ pregabalin ต่อวัน ตามสภาวะการทำงานของไต และนอกเหนือจากขนาดรับประทานต่อวันแล้ว ควรให้ยาเสริมตามหลังทันทีทุก 4 ชั่วโมงของการล้างไตผ่านไตเทียม (ดูตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 การปรับขนาดรับประทาน pregabalin ตามสภาวะการทำงานของไต

ขนาดรับประทาน pregabalin ทั้งหมดต่อวัน*			
การกำจัด Creatinine (CL _{cr}) (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดเริ่มต้น (มก./วัน)	ขนาดสูงสุด (มก./วัน)	การให้ยา
มากกว่าหรือเท่ากับ 60	150	600	แบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง
มากกว่าหรือเท่ากับ 30 ถึง น้อยกว่า 60	75	300	แบ่งให้วันละ 2 หรือ 3 ครั้ง
มากกว่าหรือเท่ากับ 15 ถึง น้อยกว่า 30	25-50	150	วันละครั้ง หรือแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง

ขนาดรับประทาน pregabalin ทั้งหมดต่อวัน*			
การกำจัด Creatinine (CL _{cr}) (มิลลิลิตร/นาที)	ขนาดเริ่มต้น (มก./วัน)	ขนาดสูงสุด (มก./วัน)	การให้ยา
น้อยกว่า 15	25	75	วันละครั้ง
ขนาดรับประทานเสริม ภายหลังการล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) (มก.)			
	25	100	วันละครั้ง ⁺

* ขนาดรับประทานทั้งหมดต่อวัน (มก./วัน) ควรแบ่งให้ตามที่บ่งใน “การให้ยา” โดยคำนวณออกมาเป็นขนาด (มก.) ต่อมือ

+ ขนาดรับประทานเสริมคือขนาดรับประทานที่ให้เพิ่มครั้งเดียว

การใช้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง

ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ - การทำงานของตับบกพร่อง)

การใช้ในเด็กและวัยรุ่น (อายุ 12 ถึง 17 ปี)

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ pregabalin ในผู้ป่วยเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 12 ปีและในวัยรุ่น

ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก)

การใช้ในผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี)

อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา pregabalin ในผู้ป่วยสูงอายุ เนื่องจากการทำงานของไตลดลง (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ - ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี))

4.3 ข้อห้ามใช้

เมื่อมีภาวะภูมิไวเกินต่อสารออกฤทธิ์หรือส่วนประกอบอื่นในตำรับยา

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

ผู้ป่วยที่มีปัญหาทางพันธุกรรมของ galactose intolerance ซึ่งพบได้น้อย การขาดเอนไซม์ Lapp lactase หรือมีการดูดซึม glucose-galactose ไม่ดี ไม่ควรรับประทานยานี้

ผู้ป่วยเบาหวานบางรายที่มีน้ำตาลในเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อรักษาด้วย pregabalin อาจจำเป็นต้องปรับยาลดน้ำตาลในเลือด

มีรายงานประสพการณ์หลังวางจำหน่ายของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน รวมทั้ง angioedema ดังนั้นควรหยุดใช้ pregabalin ทันทีหากเกิดอาการของ angioedema เช่น บวมที่หน้า รอบปาก หรือทางเดินหายใจส่วนบน

การรักษาด้วย pregabalin ทำให้เกิดอาการมึนงงและง่วงนอน ซึ่งสามารถเพิ่มอุบัติการณ์ของการบาดเจ็บจากอุบัติเหตุ (หกล้ม) ในผู้ป่วยสูงอายุ หลังจากยวางจำหน่ายมีรายงานของอาการหมดสติ สับสน และความบกพร่องทางจิต (mental impairment) ดังนั้นควรแนะนำให้ผู้ป่วยระมัดระวังตัว จนกว่าจะคุ้นเคยกับผลที่อาจเกิดขึ้นจากยา

จากประสพการณ์หลังวางจำหน่าย มีรายงานการเกิดสายตามัวแบบชั่วคราว และการเปลี่ยนแปลงอื่นๆ ในด้านความชัดเจนในการมองเห็นในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin การหยุดยา pregabalin อาจทำให้อาการทางสายตาเหล่านี้หายไปหรือดีขึ้น

ยังมีข้อมูลไม่เพียงพอสำหรับการถอนยาต้านการชักที่ให้ร่วมกัน เพื่อทำการรักษาเดี่ยวด้วย pregabalin หลังจากสามารถควบคุมอาการชักได้ โดยใช้ pregabalin ในลักษณะใช้ร่วมในการรักษา

พบอาการถอนยา pregabalin หลังจากหยุดใช้ยาในผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาเป็นระยะเวลาสั้นและยาว อาการที่พบได้แก่ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ คลื่นไส้ วิดกกังวล ภาวะหลังเห็งือมาก และท้องเสีย

ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงการออกฤทธิ์ของยา pregabalin ที่ receptor sites ซึ่งสัมพันธ์กับการใช้ยาในทางที่ผิด พบว่ามีรายงานข้อมูลการใช้ยาไม่ถูกต้อง การใช้ยาในทางที่ผิด และการติดยาหลังจากที่ยาออกสู่ท้องตลาด ควรประเมินผู้ป่วยอย่างระมัดระวังสำหรับประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด และ/หรือความผิดปกติทางจิตเวช ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อพิจารณาการใช้ยา pregabalin ในผู้ป่วยที่ใช้สารเสพติดในปัจจุบัน หรือมีประวัติการใช้สารเสพติด ซึ่งมีความเสี่ยงสูงต่อการใช้ยา pregabalin ในทางที่ผิด (ดูหัวข้อ 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์)

ควรสังเกตผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา pregabalin ถึงอาการแสดงและอาการของการใช้ pregabalin ไม่ถูกต้อง การใช้ในทางที่ผิด หรือการติดยา (เช่น การเกิดอาการทนต่อยา ต้องใช้ยา

ในขนาดสูงขึ้น มีพฤติกรรมอยากยา) เช่นเดียวกับยาอื่นๆ ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง

มีรายงานการทำงานของไตดีขึ้นหลังจากหยุดยาหรือลดขนาดของ pregabalin ลง แม้ว่ายังไม่มี การศึกษาอย่างเป็นระบบถึงผลของการหยุดใช้ยาต่อการกลับคืนเป็นปกติของไตที่วายไปก็ตาม

มีรายงานหลังยาวางจำหน่ายพบว่ามีผู้ป่วยบางรายที่ได้รับยา pregabalin แล้วมีอาการหัวใจ ล้มเหลว แม้ว่าไม่พบความสัมพันธ์ที่เป็นเหตุและผลต่อกันระหว่าง pregabalin กับภาวะหัวใจ ล้มเหลว จากผลการศึกษาระยะสั้นในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการของโรคหลอดเลือดส่วนปลายหรือ โรคหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ ไม่พบว่ามีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนระหว่างอาการบวมตามแขนขา กับ ผลแทรกซ้อนทางหัวใจและหลอดเลือด เช่นความดันโลหิตสูงหรือโรคหัวใจล้มเหลว เนื่องจากมี ข้อมูลจำกัดในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดรุนแรง จึงควรใช้ pregabalin ด้วยความระมัดระวังใน ผู้ป่วยเหล่านี้ (ดูหัวข้อ 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์)

โปรดใช้ความระมัดระวังเมื่อจ่ายยา pregabalin ร่วมกับยากกลุ่ม opioid เนื่องจากมีความเสี่ยงที่ยา จะไปกดระบบประสาทส่วนกลาง การศึกษาเชิงสังเกตในผู้ใช้ยากกลุ่ม opioid พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ pregabalin ร่วมกับยากกลุ่ม opioid จะเสี่ยงต่อการเสียชีวิตเนื่องจากยาในกลุ่ม opioid มากขึ้น เมื่อ เทียบกับการใช้ยากกลุ่ม opioid เพียงอย่างเดียว (Odds ratio ที่ปรับแล้ว [aOR], 1.68 [95% CI, 1.19 ถึง 2.36])

ผู้หญิงที่สามารถมีบุตรได้/การคุมกำเนิด

การใช้ยา pregabalin ในไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ อาจทำให้ทารกในครรภ์เกิดความผิดปกติ แต่กำเนิดที่รุนแรง ไม่ควรใช้ยา pregabalin ระหว่างตั้งครรภ์ เว้นแต่ว่าประโยชน์ที่มารดาจะได้รับ มีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์อย่างชัดเจน ผู้หญิงที่สามารถมีบุตรได้ต้องใช้ วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษา (ดูหัวข้อ 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และ การใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร)

4.5 อันตรกิริยา (interaction) กับยาอื่น ๆ และในรูปแบบอื่น

เนื่องจาก pregabalin ส่วนใหญ่ถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง และผ่านกระบวนการ เมตาบอลิซึมในร่างกายมนุษย์น้อยมาก (น้อยกว่า 2% ของขนาดรับประทานที่ตรวจพบทาง ปัสสาวะในรูปแบบเมตาบอลิท์) ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งเมตาบอลิซึมของยาอื่นในหลอดทดลอง และไม่จับกับ โปรตีนในพลาสมา ดังนั้น pregabalin จึงไม่น่าจะทำให้เกิดหรือถูกทำให้เกิดอันตรกิริยากับยาอื่นที่ ได้รับร่วมในทางเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาในร่างกาย (*in vivo*) ไม่พบการเกิดอันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสัมพันธ์ในทางคลินิกระหว่าง pregabalin กับ phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone หรือ ethanol จากการวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ในหมู่ประชากร ไม่พบว่ายาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทาน ยาขับปัสสาวะ อินซูลิน phenobarbital, tiagabine และ topiramate มีผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อการกำจัดยา pregabalin

การให้ pregabalin ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทาน norethisterone และ/หรือ ethinyl oestradiol ต่างไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ที่ภาวะ steady state ของยาใดยาหนึ่ง pregabalin อาจเสริมฤทธิ์ของ ethanol และ lorazepam ในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมพบว่าการรับประทาน pregabalin หลายครั้งร่วมกับ oxycodone, lorazepam หรือ ethanol ไม่มีผลที่สำคัญทางคลินิกต่อการหายใจ pregabalin เหมือนจะเสริมฤทธิ์ในการทำให้เกิดความบกพร่องทางการรับรู้ และทางการเคลื่อนไหวผิดปกติของกล้ามเนื้อ (gross motor function) ที่เกิดจาก oxycodone

จากประสบการณ์หลังจากยาวางจำหน่าย มีรายงานการหายใจล้มเหลวโคม่าและเสียชีวิตในผู้ป่วยที่รับประทาน pregabalin และยากดระบบประสาทส่วนกลางอื่นๆ รวมถึงในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใช้สารเสพติด มีรายงานหลังยาวางจำหน่ายเมื่อให้ pregabalin ร่วมกับยาที่สามารถทำให้เกิดอาการท้องผูก เช่น กลุ่มยาแก้ปวด opioid ถึงเหตุการณ์ที่สัมพันธ์กับการทำงานของทางเดินอาหารส่วนล่างที่ลดลง (เช่น ลำไส้อุดตัน ลำไส้เล็กส่วนไอเลียมเป็นอัมพาต ท้องผูก)

ยังไม่มีการศึกษาอันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ในอาสาสมัครสูงอายุ

4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และสตรีให้นมบุตร สตรีมีครรภ์

ข้อมูลจากการใช้ pregabalin ในสตรีมีครรภ์ยังมีอยู่จำกัด

ข้อมูลจากการศึกษาเชิงสังเกตในสตรีมีครรภ์มากกว่า 2,700 รายที่ได้รับยา pregabalin โดยการเก็บรวบรวมข้อมูลเป็นกิจวัตรจากทะเบียนทางธุรการและเวชระเบียนในประเทศเดนมาร์ก ฟินแลนด์ นอร์เวย์ และสวีเดน ไม่พบการเกิดสภาพวิรูปแต่กำเนิดที่รุนแรง ผลลัพธ์ไม่พึงประสงค์เมื่อคลอด (birth outcomes) หรือความผิดปกติด้านพัฒนาการทางระบบประสาทของบุตรในสตรีมีครรภ์ที่ได้รับยา pregabalin เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญแต่อย่างใด

สภาพวิรูปแต่กำเนิดที่รุนแรง

อัตราส่วนความชุก (adjusted prevalence ratios [aPRs]) และช่วงความเชื่อมั่น (confidence intervals [CI]) 95% ในการวิเคราะห์ meta-analysis มาตรฐานซึ่งใช้ข้อมูลจากสตรีมีครรภ์ในระยะสามเดือนแรกที่ได้รับยา pregabalin เป็นยาเพียงชนิดเดียวในการรักษาเทียบกับสตรีมีครรภ์ในระยะสามเดือนแรกที่ไม่ได้รับยากันชักคือ 1.14 (0.96-1.35)

ผลด้านพัฒนาการทางระบบประสาทเมื่อคลอดและหลังคลอด

ไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางสถิติของการเกิดการตายคลอด (stillbirth) นำหนักตัวแรกคลอดต่ำ การคลอดก่อนกำหนด ทารกขนาดตัวเล็กไม่สมกับอายุครรภ์ คะแนน Apgar ต่ำ และศีรษะมีขนาดเล็กเกิน

การศึกษาในประชากรเด็กที่ได้รับยาเมื่ออยู่ในครรภ์ ไม่พบหลักฐานของการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder [ADHD]) กลุ่มอาการออทิซึม (autism spectrum disorders [ASD]) และความบกพร่องทางสติปัญญา แต่อย่างใด

การศึกษาในสัตว์พบว่ามีพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนทำการวิจัยทางคลินิก) ไม่ควรใช้ pregabalin ในระหว่างการมีครรภ์ ยกเว้นประโยชน์ที่มารดาจะได้รับสูงกว่าความเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์อย่างชัดเจน ต้องใช้วิธีคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพในสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่ใช้ยานี้ (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

สตรีให้นมบุตร

pregabalin ถูกขับออกทางน้ำนมของสตรีให้นมบุตร (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์) เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของ pregabalin ในทารก จึงไม่แนะนำให้มารดาให้นมบุตรในระหว่างที่รักษาด้วย pregabalin แพทย์ต้องตัดสินใจว่าจะยุติการให้นมบุตรหรือยุติการรักษาด้วย pregabalin โดยพิจารณาถึงผลประโยชน์ที่เด็กจะได้รับจากการให้นมบุตร และผลประโยชน์ในการรักษาที่มีต่อมารดา

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะและการใช้เครื่องจักรกล

pregabalin อาจทำให้มีอาการมึนงงและง่วงนอน ดังนั้นอาจมีผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานพาหนะหรือการใช้เครื่องจักรกล แนะนำไม่ให้ผู้ป่วยขับขี่ยานพาหนะ หรือทำงานกับเครื่องจักรที่ซับซ้อน หรือมีส่วนร่วมในกิจกรรมที่มีแนวโน้มจะเกิดอันตรายจนกว่าจะเป็นที่ทราบว่ายามีผลต่อความสามารถในการทำกิจกรรมเหล่านี้หรือไม่

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์

โครงการวิจัยทางคลินิกของ pregabalin มีผู้ป่วยเข้าร่วมมากกว่า 12000 คนที่ได้รับ pregabalin ในจำนวนนี้มีผู้ป่วยมากกว่า 7000 คน ที่เข้าร่วมการศึกษาแบบปิดฉลากทั้ง 2 ทาง โดยมียาหลอกเป็นตัวควบคุม ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีรายงานบ่อยที่สุดคือ มึนงง และง่วงนอน ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์มักมีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยจนถึงปานกลาง ในการศึกษาทั้งหมดที่มีกลุ่มควบคุม อัตราการหยุดยาอันเนื่องมาจากปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์เป็น 14% สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ pregabalin และ 5% สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่มีผลให้หยุดการรักษาบ่อยที่สุดของกลุ่มที่ได้ pregabalin คือ มึนงง และง่วงนอน

ในการวิเคราะห์แบบรวมจากการศึกษาทางคลินิก มีรายงานปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาซึ่งสัมพันธ์กับการรักษาที่ถูกคัดเลือกทั้งหมดตามตารางข้างล่างโดยแบ่งตามระบบอวัยวะของร่างกาย ค่าความถี่ของเหตุการณ์เหล่านี้คำนวณจากข้อมูลปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่มีความสัมพันธ์เชิงเหตุผลทั้งหมดในชุดข้อมูลจากการวิจัยทางคลินิก (พบบ่อยมาก (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/10) พบบ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/100, น้อยกว่า 1/10) พบไม่บ่อย (มากกว่าหรือเท่ากับ 1/1000, น้อยกว่า 1/100) และ พบน้อย (น้อยกว่า 1/1000))

ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์ที่รายงานด้านล่างอาจมีความเกี่ยวข้องกับโรคที่เป็นอยู่และ/หรือยาที่ใช้ร่วมด้วย

ตารางที่ 2 ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่พบในประสบการณ์การวิจัยทางคลินิก

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา
การติดเชื้อและการติดเชื้อปรสิต	
พบบ่อย	งูมูกและคอหอยอักเสบ
ความผิดปกติของเลือดและระบบน้ำเหลือง	
พบไม่บ่อย	ภาวะนิวโทรฟิลต่ำ
ความผิดปกติในกระบวนการเผาผลาญและโภชนาการ	
พบบ่อย	ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น
พบไม่บ่อย	เบื่ออาหาร ภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ
ความผิดปกติทางจิต	
พบบ่อย	อารมณ์ร้ายแรงผิดปกติ สับสน หงุดหงิด (irritability) ซึมเศร้า ภาวะมึนงงสับสนต่อเวลา สถานที่ บุคคล (disorientation) นอนไม่หลับ ความต้องการทางเพศลดลง

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา
<p>พบไม่บ่อย</p> <p>พบน้อย</p>	<p>ประสาทหลอน กระวนกระวาย กระสับกระส่าย (agitation) อารมณ์ซึมเศร้า อารมณ์เรงร่า อารมณ์เปลี่ยนแปลง ความรู้สึกเหมือนตัวและสิ่งแวดล้อมไม่เป็นจริง (depersonalization) ผันผิปกติ มีความลำบากในการคิดคำพูด ความต้องการทางเพศเพิ่มขึ้น ไม่ถึงจุดสุดยอดทางเพศ (anorgasmia)</p> <p>อาการตื่นตระหนก (panic attack) ขาดความยับยั้งชั่งใจ ไร้อารมณ์</p>
<p>ความผิดปกติของระบบประสาท</p> <p>พบบ่อยมาก</p> <p>พบบ่อย</p> <p>พบไม่บ่อย</p> <p>พบน้อย</p>	<p>มีนงง ง่วงนอน</p> <p>เดินเซ ความผิดปกติในการทำงานประสานกันของร่างกาย สั่น พุดไม่ชัด สูญเสียความจำ ความจำเสื่อม ถอย ขาดสมาธิ ซา รับความรู้สึกลดลง (hypoesthesia) ง่วงซึม ความผิดปกติในสมดุลในการทรงตัวหรือเคลื่อนไหว (balance disorder) เชื่องซึม หน้ามืด เป็นลม กล้ามเนื้อกระตุกสั่น (myoclonus) ปฏิกริยาไวเกินของกล้ามเนื้อ (psychomotor hyperactivity) ความเคลื่อนไหวผิดปกติ (dyskinesia) มีนงงเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ อาการสั่นในตอนท้ายของการเคลื่อนไหวที่มีวัตถุประสงค์ (intention tremor) ตากระตุก (nystagmus) การรับรู้ (cognitive) ผิดปกติ การพุดผิดปกติ ปฏิกริยาการตอบสนองต่ำ (hyporeflexia) รับความรู้สึกเพิ่มขึ้น (hyperesthesia) ความรู้สึกปวดแสบปวดร้อน</p> <p>เกือบหมดสติ (stupor) การรับกลิ่นผิดปกติ (parosmia) เชื่องช้า เสียการรู้รส (ageusia) ไม่สามารถเขียนหนังสือได้ถูกต้อง (dysgraphia)</p>
<p>ความผิดปกติทางตา</p> <p>พบบ่อย</p> <p>พบไม่บ่อย</p>	<p>สายตามัว เห็นภาพซ้อน</p> <p>สูญเสียการมองเห็นบริเวณด้านข้าง (peripheral vision loss) ความผิดปกติในการมองเห็นภาพ ตาบวม ลาน สายตาผิดปกติ ความชัดเจนในการมอง (visual acuity)</p>

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา
พบน้อย	ลดลง ปวดตา เมื่อยล้าสายตา เห็นแสงแวบ (photopsia) ตาแห้ง น้ำตาไหลมาก เคืองตา มองเห็นภาพหมุนหรือโคลงเคลง (oscillopsia) ความรู้สึกในการรับรู้ความลึกของภาพเปลี่ยนแปลงไป รุ่มนตาขยาย ตาเข มองเห็นภาพจ้า
ความผิดปกติของหูและการได้ยิน	
พบบ่อย	อาการบ้านหมุน
พบไม่บ่อย	ภาวะหูไวเกิน (hyperacusis)
ความผิดปกติของหัวใจ	
พบไม่บ่อย	หัวใจเต้นเร็วผิดปกติ atrioventricular block first degree, sinus bradycardia
พบน้อย	sinus tachycardia, sinus arrhythmia
ความผิดปกติของหลอดเลือด	
พบไม่บ่อย	ความดันโลหิตต่ำ ความดันโลหิตสูง ร้อนวูบวาบ หน้าแดง เย็นตามปลายมือปลายเท้า
ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด (mediastinum)	
พบไม่บ่อย	หายใจลำบาก เลือดกำเดาไหล ไอ คัดจมูก เยื่อจมูกอักเสบ กรน
พบน้อย	ผื่นคอก จมูกแห้ง
ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร	
พบบ่อย	อาเจียน ท้องผูก ท้องอืด ท้องเฟ้อ ไม่สบายท้อง ปากแห้ง
พบไม่บ่อย	โรคกรดไหลย้อนจากกระเพาะสู่หลอดอาหาร (gastroesophageal reflux disease) น้ำลายออกมากกว่าปกติ ปากรับความรู้สึกได้น้อยลง
พบน้อย	ท้องมาน ตับอ่อนอักเสบ กลืนลำบาก
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิว	
พบไม่บ่อย	ผื่นนูนแดง ลมพิษ เหงื่อออก
พบน้อย	เหงื่อออกเวลาตื่นตื่น
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อกระดูก และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยา
พบบ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย	ตะคริว ปวดข้อ ปวดหลัง ปวดตามแขนขา การเกร็งของต้นคอ (cervical spasm) ข้อบวม ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อกระตุก ปวดคอ กล้ามเนื้อแข็งทื่อ (muscle stiffness) กล้ามเนื้อลายสลาย (rhabdomyolysis)
ความผิดปกติของไตและระบบทางเดินปัสสาวะ	
พบไม่บ่อย พบน้อย	กลั้นปัสสาวะไม่อยู่ ปัสสาวะลำบาก ไตล้มเหลว ภาวะปัสสาวะน้อย
ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม	
พบไม่บ่อย พบน้อย	อวัยวะเพศไม่แข็งตัว หย่อนสมรรถภาพทางเพศ การหลั่งน้ำอสุจิช้า ปวดประจำเดือน เจ็บเต้านม ขาดประจำเดือน มีสารคัดหลั่งจากเต้านม เต้านมโต (breast enlargement)
ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณที่ให้อาหาร	
พบบ่อย พบไม่บ่อย	บวมตามแขนขา บวม ทำเดินผิดปกติ หกล้ม มีความรู้สึกคล้ายคนเมา มีความรู้สึกผิดปกติ อ่อนเพลีย บวมทั่วไป แขนงอก ปวด มีไข้ กระจายน้ำ หนาวสั่น อาการอ่อนเปลี้ย
การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	
พบบ่อย พบไม่บ่อย พบน้อย	น้ำหนักเพิ่ม เอนไซม์ creatine phosphokinase ในเลือดสูงขึ้น เอนไซม์ alanine aminotransferase สูงขึ้น เอนไซม์ aspartate aminotransferase สูงขึ้น ระดับกลูโคสในเลือดเพิ่มขึ้น เกล็ดเลือดลดต่ำ ระดับโปแตสเซียมในเลือดลดลง น้ำหนักลด เม็ดเลือดขาวลดลง ระดับ creatinine ในเลือดเพิ่ม

ปฏิกิริยาอันไม่พึงประสงค์จากยาที่ได้รับรายงานหลังจากยารวบรวมจำหน่าย:

ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน: พบไม่บ่อย: ภาวะภูมิไวเกิน พบน้อย: angioedema

ปฏิกิริยาการแพ้

ความผิดปกติของระบบประสาท: พบบ่อยมาก: ปวดศีรษะ พบไม่บ่อย: หมดสติ ความบกพร่อง

ทางจิต

ความผิดปกติทางตา: พบน้อย: กระจกตาอักเสบ[§]

ความผิดปกติของหัวใจ: พบน้อย: หัวใจล้มเหลว

ความผิดปกติของระบบทางเดินหายใจ ทรวงอก และอวัยวะคั่นระหว่างปอด: พบน้อย: ปอดบวมน้ำ (pulmonary oedema)[§]

ความผิดปกติของระบบทางเดินอาหาร: พบน้อย: คลื่นไส้ ท้องเสีย พบน้อย: ลึ้นบวม

ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิว: พบไม่บ่อย: หน้าบวม คัน พบน้อย: กลุ่มอาการสตีเวนส์-จอห์นสัน

ความผิดปกติของไตและระบบทางเดินปัสสาวะ: พบน้อย: ปัสสาวะคั่ง

ความผิดปกติของระบบสืบพันธุ์และเต้านม: พบน้อย: ภาวะนมโตในเพศชาย[§]

ความผิดปกติทั่วไปและบริเวณตำแหน่งที่หย่า: พบไม่บ่อย: ความรู้สึกไม่สบาย (malaise)

[§] ใช้ “The Rule of 3” ในการประมาณความถี่ของเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์จากยา

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

ไม่มีรายงานอาการอันไม่พึงประสงค์ที่ไม่ได้คาดการณ์ไว้ในการรับประทานยาเกินขนาดถึง 15 กรัม

จากประสบการณ์หลังจากยಾವางจำหน่าย เหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุดเมื่อรับประทาน pregabalin เกินขนาด ได้แก่ความผิดปกติทางอารมณ์ ง่วงนอน สภาวะสับสน ซึมเศร้า กระสับกระส่าย และกระวนกระวาย นอกจากนี้ มีรายงานการเกิดอาการชักด้วย

การรักษาภาวะได้รับยาเกินขนาดควรรวมถึงการรักษาแบบประคับประคองที่ควรได้รับโดยทั่วไป และอาจรวมถึงการล้างไตผ่านไตเทียมหากจำเป็น (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา ตารางที่ 1)

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มทางเภสัชบำบัด: ยาแก้ปวด (analgesics) และยาลดไข้ (antipyretics) อื่น ๆ รหัส ATC: N02BF02

สารออกฤทธิ์ pregabalin เป็นอนุพันธ์ gamma-aminobutyric acid ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylthexanoic acid)

กลไกการออกฤทธิ์

pregabalin จับกับ auxiliary subunit ($\alpha_2\text{-}\delta$ โปรตีน) ของ voltage-gated calcium channels ที่ระบบประสาทส่วนกลาง

หลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่เส้นประสาทถูกทำลาย พบว่า pregabalin ลดการหลั่งสารสื่อประสาท pro-nociceptive ที่ต้องทำงานผ่านแคลเซียม (calcium dependant release of pro-nociceptive neurotransmitters) ในสันหลัง ซึ่งอาจผ่านกลไกโดยรบกวนจำนวนแคลเซียม (calcium trafficking) และ/หรือลดกระแสแคลเซียม (calcium current) หลักฐานจากการศึกษาในสัตว์ทดลองอื่นที่เส้นประสาทถูกทำลายชี้ว่า antinociceptive activities ของ pregabalin อาจจะทำงานผ่าน descending noradrenergic และ serotonergic pathways

ประสบการณ์ทางคลินิก

Neuropathic pain

ในการศึกษาความผิดปกติของเส้นประสาทในโรคเบาหวาน (diabetic neuropathy) และความผิดปกติของเส้นประสาทภายหลังการเป็นโรคงูสวัด (post-herpetic neuralgia) พบประสิทธิผล ไม่มีการศึกษาประสิทธิผลในรูปแบบอื่นๆของอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท

จากการศึกษา pregabalin ใน 9 การศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมเป็นเวลาถึง 13 สัปดาห์ ด้วยขนาดรับประทานวันละ 2 ครั้ง และนานถึง 8 สัปดาห์ ด้วยขนาดรับประทานวันละ 3 ครั้ง พบว่าความปลอดภัยและประสิทธิผลโดยรวมสำหรับขนาดรับประทานวันละ 2 ครั้ง และ 3 ครั้งคล้ายคลึงกัน

ในการศึกษาทางคลินิกเป็นเวลาถึง 13 สัปดาห์ พบการลดลงของความเจ็บปวดภายในสัปดาห์ที่ 1 และคงอยู่ตลอดช่วงเวลาที่ให้การรักษา

ในการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม พบว่า 35% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin และ 18% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก มีคะแนนวัดความเจ็บปวดลดลง 50% จากมาตรวัดความเจ็บปวด สำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการรบกวนจากการใช้ยา พบว่าคะแนนวัดความเจ็บปวดลดลงใน 33% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin และ 18% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการรบกวนร่วมด้วย อัตราการตอบสนองจะเท่ากับ 48% ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin และ 16% ในผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

Epilepsy

จากการศึกษา pregabalin ใน 3 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ด้วยขนาดรับประทานวันละ 2 ครั้ง หรือ 3 ครั้ง พบว่าความปลอดภัยและประสิทธิผลโดยรวมสำหรับขนาดรับประทานวันละ 2 ครั้ง และ 3 ครั้งคล้ายคลึงกัน

พบความถี่ในการเกิดโรคลมชักลดลงภายในสัปดาห์แรก

โรควิตกกังวลทั่วไป (Generalized Anxiety Disorder)

มีการศึกษา pregabalin เป็นเวลา 4-6 สัปดาห์ ใน 6 การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม การศึกษาในผู้สูงอายุเป็นเวลา 8 สัปดาห์หนึ่งการศึกษา และการศึกษาระยะยาวในการป้องกันการกลับมาเป็นซ้ำ แบบปกปิดฉลากทั้งสองด้านในระยะป้องกันการกลับเป็นซ้ำเป็นเวลา 6 เดือนอีกหนึ่งการศึกษา

พบอาการของ GAD ลดลงภายในสัปดาห์แรกซึ่งเห็นได้จาก the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

การศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุม (เป็นเวลา 4-8 สัปดาห์) พบว่า 52% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin และ 38% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกมีคะแนนรวมของ HAM-A ดีขึ้นอย่างน้อย 50% โดยวัดค่าตอนเริ่มต้นจนถึงจุดสิ้นสุดการวัด

Fibromyalgia

มีการศึกษา pregabalin ในการรักษาเดี่ยวใน 5 การศึกษาที่มียาหลอกเป็นตัวควบคุม พบว่าในการศึกษาแบบให้ขนาดยาคงที่เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา มีการศึกษาแบบให้ขนาดยาคงที่เป็นเวลา 7 สัปดาห์ จำนวน 1 การศึกษา และการศึกษาแบบ 6 เดือน จำนวน 1 การศึกษาที่แสดงให้เห็นให้ประสิทธิผลในระยะยาว การรักษาด้วย pregabalin ในการศึกษาทั้งหมดที่เป็นแบบให้ขนาดยาคงที่ให้ผลลดอาการปวดที่สัมพันธ์กับอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็นอย่างมีนัยสำคัญที่ขนาด 300 ถึง 600 มก./วัน (แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง)

ในการศึกษาแบบให้ขนาดยาคงที่เป็นเวลา 12 สัปดาห์ จำนวน 3 การศึกษา พบว่า 40% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin มีอาการปวด (pain score) ดีขึ้นอย่างน้อย 30% เมื่อเทียบกับ 28% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และ 23% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาที่มีอาการปวด (pain score) ดีขึ้นอย่างน้อย 50% เมื่อเทียบกับ 15% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก

จากการประเมินการเปลี่ยนแปลงด้านความพึงพอใจจากการประเมินโดยรวมของผู้ป่วย (Patient Global Impression of Change (PGIC)) ในการศึกษาแบบให้ขนาดยาคงที่เป็นเวลา 12 สัปดาห์

จำนวน 3 การศึกษา พบว่า Pregabalin ให้ผลคะแนนการประเมินโดยรวม (global assessment score) สูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก (41% ของผู้ป่วยที่ได้รับ pregabalin รู้สึกดีขึ้นเป็นอย่างมากหรือดีขึ้นมาก เมื่อเทียบกับ 29% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก) จากการวัดผลโดยใช้คำถามที่เกี่ยวกับผลกระทบของอาการปวดกล้ามเนื้อและเส้นเอ็น (Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)) ในการศึกษาแบบให้ขนาดยาครั้งที่ 3 การศึกษา พบว่า 2 ใน 3 การศึกษา pregabalin ให้ผลในด้านการทำงานดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับการรักษาด้วยยาหลอก

ในการศึกษาแบบให้ขนาดยาครั้งที่ 4 การศึกษา พบว่าการรักษาด้วย pregabalin ให้ผลต่อผู้ป่วยในด้านการนอนหลับดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จากการวัดโดยใช้ Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS) Sleep disturbance subscale, MOS-SS overall sleep problem index และ บันทึกคุณภาพการนอนแต่ละวัน (daily sleep quality diary)

ในการศึกษาแบบ 6 เดือนพบว่าในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย pregabalin มีช่วงระยะเวลาของการดีขึ้นของอาการปวด ค่าการประเมินโดยรวม (PGIC) การทำงาน (FIQ total score) และการนอนหลับ (MOS-SS Sleep disturbance subscale) ให้ผลคงที่นานกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับยาหลอก

Pregabalin ขนาด 600 มก./วัน มีผลให้ผู้ป่วยนอนหลับได้ดียิ่งขึ้นเมื่อเทียบกับขนาดยา 300 และ 450 มก./วัน ขณะที่ผลเฉลี่ยต่ออาการปวด ค่าการประเมินโดยรวม และ FIQ คล้ายกับที่ขนาดยา 450 และ 600 มก./วัน อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทนต่อยาขนาด 600 มก./วัน ได้น้อยกว่า

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

pregabalin มีเภสัชจลนศาสตร์ที่ภาวะ steady state คล้ายคลึงกันทั้งในอาสาสมัครที่แข็งแรง ผู้ป่วยโรคลมชักที่ได้รับยากันชักหลายตัว และผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรัง

การดูดซึม

pregabalin ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วเมื่อให้ในสภาวะอดอาหาร โดยได้ความเข้มข้นสูงสุดในพลาสมา ภายใน 1 ชั่วโมงทั้งภายหลังจากให้ยาครั้งเดียวและหลายครั้ง เมื่อรับประทาน pregabalin จะมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ไม่ต่ำกว่า 90% และไม่ขึ้นกับขนาดรับประทาน หลังจากการให้ยาซ้ำ ยาจะถึงภาวะ steady state ภายใน 24-48 ชั่วโมง อัตราการดูดซึมของ pregabalin จะลดลงเมื่อให้พร้อมอาหาร อันมีผลทำให้ C_{max} ลดลงประมาณ 25-30% และ t_{max} ช้าลงเป็นประมาณ 2.5 ชั่วโมง อย่างไรก็ตาม การให้ pregabalin ร่วมกับอาหารไม่มีผลต่อปริมาณการดูดซึมของ

pregabalin อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

การกระจายตัว

จากการศึกษาก่อนการวิจัยทางคลินิก พบว่า pregabalin สามารถผ่าน blood brain barrier ในหนู (mice และ rat) และถึง pregabalin สามารถผ่านรกของหนู rat และอยู่ในน้ำนมของหนู (rat) ที่ให้นมลูก ในคนเมื่อรับประทาน pregabalin ปริมาตรการกระจายตัวของ pregabalin มีค่าประมาณ 0.56 ลิตร/กิโลกรัม pregabalin ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา

เมตาบอลิซึม

pregabalin มีเมตาบอลิซึมในคนน้อยมาก จากการให้ pregabalin ที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสี ตรวจพบยาที่ติดฉลากด้วยสารกัมมันตรังสีในปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงประมาณ 98% ตรวจพบอนุพันธ์ N-methylated ของ pregabalin ซึ่งเป็นเมตาบอไลต์ที่สำคัญของ pregabalin ในปัสสาวะประมาณ 0.9% ของขนาดรับประทาน จากการศึกษาก่อนการวิจัยทางคลินิก ไม่พบภาวะ racemisation ของ pregabalin ในรูป S-enantiomer ไปเป็น R-enantiomer

การกำจัดยา

pregabalin ส่วนใหญ่จะถูกขจัดออกจากระบบไหลเวียนโลหิตในร่างกาย โดยการขับออกทางไตในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง

pregabalin มีค่าเฉลี่ยครึ่งชีวิตของการกำจัดที่ 6.3 ชั่วโมง การขจัด pregabalin จากพลาสมาและทางไตเป็นส่วนโดยตรงกับการกำจัด creatinine (creatinine clearance, CL_{cr}) (ดูหัวข้อ 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ - การทำงานของไตบกพร่อง)

จะต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตลดลง หรือมีการล้างไตด้วยไตเทียม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา ตารางที่ 1)

Linearity/Non-linearity:

เภสัชจลนศาสตร์ของ pregabalin เป็นเส้นตรงในช่วงขนาดรับประทานที่แนะนำต่อวัน ความแปรผันทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างผู้ป่วยของ pregabalin มีค่าต่ำ (น้อยกว่า 20%) เภสัชจลนศาสตร์ของการให้ยาวันละหลายครั้งสามารถคาดคะเนได้จากข้อมูลการให้ยาครั้งเดียว ดังนั้น จึงไม่มีความจำเป็นต้องมีการตรวจระวังและติดตามระดับความเข้มข้นของยา pregabalin ในพลาสมาเป็นประจำ

เภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

เพศ

การวิจัยทางคลินิกพบว่าเพศไม่มีอิทธิพลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อความเข้มข้นของยา pregabalin ในพลาสมา

การทำงานของไตบกพร่อง

การจัด pregabalin เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ creatinine clearance นอกจากนี้ pregabalin ยังถูกขจัดออกจากพลาสมาอย่างมีประสิทธิภาพโดยการล้างไตด้วยไตเทียม (ภายหลังการล้างไตด้วยไตเทียม 4 ชั่วโมง ความเข้มข้นของ pregabalin ในพลาสมาจะลดลงประมาณ 50%) เนื่องจากยานี้ส่วนใหญ่ถูกขจัดออกทางไต จึงจำเป็นต้องลดขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และจำเป็นต้องให้ขนาดยาเสริมภายหลังการล้างไตด้วยไตเทียม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา - ตารางที่ 1)

การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ที่เฉพาะเจาะจงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของตับบกพร่อง เนื่องจาก pregabalin ไม่ผ่านกระบวนการเมตาบอลิซึมที่สำคัญ และถูกขับออกส่วนใหญ่ในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ จึงคาดว่าภาวะการทำงานของตับบกพร่องจะไม่มีผลเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของ pregabalin ในพลาสมาอย่างมีนัยสำคัญ

ผู้สูงอายุ (มากกว่า 65 ปี)

การจัด pregabalin มีแนวโน้มลดลงเมื่ออายุมากขึ้น และการลดลงของ pregabalin oral clearance จะสอดคล้องกับการลดลงของ creatinine clearance ซึ่งสัมพันธ์กับอายุที่สูงขึ้น ดังนั้น อาจจำเป็นต้องลดขนาดยา pregabalin ในผู้ป่วยที่ไตทำงานลดลงเนื่องจากอายุมากขึ้น (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา - ตารางที่ 1)

สตรีให้นมบุตร

มีการประเมินทางเภสัชจลนศาสตร์ของการให้ pregabalin 150 มก. ทุก 12 ชั่วโมง (ขนาดยา 300 มก. ต่อวัน) ในสตรีให้นมบุตรจำนวน 10 คน หลังคลอดบุตรแล้วอย่างน้อย 12 สัปดาห์ การหลั่งน้ำนมมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ pregabalin เล็กน้อยถึงไม่มีผลเลย pregabalin ถูกขับออกทางน้ำนมด้วยความเข้มข้นในสภาวะคงที่เฉลี่ย (average steady-state concentrations) อยู่ที่ประมาณ 76% ของความเข้มข้นในพลาสมาของมารดา ขนาดยา pregabalin เฉลี่ยต่อวันโดยประมาณที่ทารกได้รับผ่านน้ำนมมารดา (โดยมีสมมติฐานว่าดื่มนมโดยเฉลี่ย 150 มล./กก./วัน)

คือ 0.31 มก./กก./วัน ซึ่งคำนวณเป็น มก./กก. จะมีค่าประมาณ 7% ของขนาดยาของมารดา

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาความปลอดภัยทางเภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง พบว่าสัตว์ทดลองสามารถทนต่อยา pregabalin ได้ดีในขนาดรับประทานที่มีผลทางคลินิก มีการศึกษาความเป็นพิษโดยการให้ยาซ้ำๆ ในหนู (rat) และลิง พบว่า pregabalin มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงมีการเคลื่อนไหว น้อยลงหรือมากผิดปกติ และเดินเซ อุบัติการณ์ของจอตาฝ่อ (retinal atrophy) เพิ่มขึ้นได้บ่อยใน หนูเผือกที่แก่ (albino rat) ที่ได้รับยา pregabalin เป็นเวลานานในขนาดมากกว่าหรือเท่ากับ 5 เท่า ของค่าเฉลี่ยขนาดรับประทานสูงสุดที่แนะนำในคน

การเกิดทารกวิรูป

pregabalin ไม่ก่อลูกวิรูปในหนู (mice หรือ rat) หรือกระต่าย ความเป็นพิษต่อตัวอ่อนในหนู (rat) และกระต่ายจะเกิดเฉพาะเมื่อได้รับยาในปริมาณที่สูงเกินกว่าที่คนได้รับอย่างเพียงพอ การศึกษา ความเป็นพิษในช่วงก่อนคลอด/หลังคลอด พบว่า pregabalin ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อพัฒนาการ ในลูกหนู rat ซึ่งตัวแม่ได้รับยาในขนาดมากกว่า 2 เท่าของขนาดรับประทานสูงสุดที่แนะนำในคน

การก่อให้เกิดการกลายพันธุ์

pregabalin ไม่เป็นพิษต่อยีน จากการตรวจหลายอย่างทั้งในหลอดทดลองและในร่างกาย

การก่อมะเร็ง

มีการศึกษาการก่อมะเร็งในหนู rat และ หนู mice เป็นเวลา 2 ปี ไม่พบเนื้องอกในหนู rat เมื่อให้ ยาในขนาดที่สูงถึง 24 เท่าของปริมาณเฉลี่ยในคนที่ขนาดรับประทานสูงสุดที่แนะนำในคนคือ 600 มก./วัน ในหนู mice ไม่พบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของเนื้องอกเมื่อให้ยาในขนาดเดียวกันกับขนาด รับประทานเฉลี่ยในคน แต่พบอุบัติการณ์ที่เพิ่มขึ้นของมะเร็งเส้นเลือด (haemangiosarcoma) เมื่อ ให้ยาในขนาดที่สูงขึ้น กลไกการเกิดพิษซึ่งไม่ใช่พิษต่อยีนของ pregabalin ในการเหนี่ยวนำให้เกิด เนื้องอกในหนู mice เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดและการแบ่งตัวของเซลล์เนื้อเยื่อ บุปวีในหลอดเลือดที่สัมพันธ์กัน จากข้อมูลทางคลินิกในระยะสั้นและมีข้อมูลที่จำกัดทางคลินิกใน ระยะยาว ไม่ปรากฏการเปลี่ยนแปลงของเกล็ดเลือดเหล่านี้ในหนู rat หรือในคน ตลอดจนไม่มี หลักฐานบ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่สัมพันธ์กันนี้ในคน

ในหนู rat ที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที (juvenile rat) ชนิดของการเกิดพิษไม่แตกต่างกันมากจากที่ พบในหนูโตเต็มวัย อย่างไรก็ตาม juvenile rat จะมีความไวต่อการเกิดพิษมากกว่า ในขนาดที่ รักษาพบอาการแสดงทางคลินิกของระบบประสาทส่วนกลางคือ อาการไม่อยู่นิ่ง การนอนกััดพัน

และการเปลี่ยนแปลงบางอย่างในการเติบโต (กตการเพิ่มน้ำหนักตัวชั่วคราว) พบผลต่อรอบเป็นสัตว์ที่ขนาดยา 5 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในคน พบผลต่อการรับรู้หรือประสาทพฤติกรรม (cognitive/neurobehavioral) ใน juvenile rat 1-2 สัปดาห์ หลังจากได้รับยามากกว่า 2 เท่า (การตอบสนองต่อเสียง (acoustic startle)) หรือมากกว่า 5 เท่า (การเรียนรู้/ความจำ) ของขนาดที่รักษาในคน พบการตอบสนองต่อเสียงลดลง ในหนู rat ที่ยังเจริญเติบโตไม่เต็มที่ หลังจากได้รับยา 1-2 สัปดาห์ ในขนาดมากกว่า 2 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในคน ไม่พบผลกระทบนี้อีกต่อไปหลังจากที่ได้รับยา 9 สัปดาห์

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการส่วนประกอบอื่น ๆ ของแคปซูลบรรจุยา

capsule content: lactose monohydrate, maize starch, talc

capsule shell: gelatin, titanium dioxide (E171), sodium laurilsulfate, anhydrous colloidal silica, purified water

printing Ink: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol, potassium hydroxide

6.2 ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีข้อมูล

6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

เก็บที่อุณหภูมิต่ำกว่า 30 องศาเซลเซียส

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

แผงชนิด PVC/aluminium บรรจุยาแผงละ 14 แคปซูล ในกล่องกระดาษ 1 กล่องมียา 4 แผง

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

ไม่มีข้อกำหนดพิเศษ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริค เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

8. เลขทะเบียนตำรับยา

BRILLIOR® (Capsules 25 mg)	เลขทะเบียนที่ 1C 70/57 (N)
BRILLIOR® (Capsules 50 mg)	เลขทะเบียนที่ 1C 4/58 (N)
BRILLIOR® (Capsules 75 mg)	เลขทะเบียนที่ 1C 69/57 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

BRILLIOR® (Capsules 25 mg)	19 สิงหาคม 2557
BRILLIOR® (Capsules 50 mg)	13 มกราคม 2558
BRILLIOR® (Capsules 75 mg)	19 สิงหาคม 2557

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

26 ตุลาคม 2566

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

- ยานี้อาจทำให้ง่วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรและไม่ควรดื่มสุรา หรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ขณะใช้ยานี้
- ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
- ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
- ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

BRILLIOR®

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

BRILLIOR®

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each hard capsule contains 25 mg, 50 mg and 75 mg of pregabalin.

3. PHARMACEUTICAL FORM

25 mg capsule: White hard gelatin capsule, marked "Pfizer" on the cap and "PGN 25" on the body with black ink.

50 mg capsule: White opaque hard gelatin capsule with a black band on the body, marked "Pfizer" on the cap and "PGN 50" on the body with black ink.

75 mg capsule: White and orange hard gelatin capsule, marked "Pfizer" on the cap and "PGN 75" on the body with black ink.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Neuropathic pain

Pregabalin is indicated for the treatment of central and peripheral neuropathic pain in adults, which includes diabetic peripheral neuropathy and post-herpetic neuralgia.

Epilepsy

Pregabalin is indicated as adjunctive therapy in adults with partial seizures with or without secondary generalization.

Generalized Anxiety Disorder

Pregabalin is indicated for the treatment of Generalized Anxiety Disorder (GAD) in adults.

Fibromyalgia

Pregabalin is indicated for the management of fibromyalgia.

4.2 Posology and method of administration

The dose range is 150 to 600 mg per day given in either two or three divided doses.

Pregabalin may be taken with or without food.

Neuropathic pain

Pregabalin treatment can be started at a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dosage may be increased to 300 mg per day after an interval of 3 to 7 days, and if needed, to a maximum dose of 600 mg per day after an additional 7-day interval.

Epilepsy

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dosage may be increased to 300 mg per day after 1 week. The maximum dosage of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Generalized Anxiety Disorder

The dose range is 150 to 600 mg per day given as two or three divided doses. The need for treatment should be reassessed regularly.

Pregabalin treatment can be started with a dose of 150 mg per day. Based on individual patient response and tolerability, the dosage may be increased to 300 mg per day after 1 week. Following an additional week, the dosage may be increased to 450 mg per day. The maximum dosage of 600 mg per day may be achieved after an additional week.

Fibromyalgia

The usual dose range for most patients is 300 to 450 mg per day given in two divided doses. Some patients may derive additional benefit at 600 mg per day. Dosing should begin at 75 mg two times a day (150 mg/day) and may be increased to 150 mg two times a day (300 mg/day) within 1 week based on efficacy and tolerability. Patients who do not experience sufficient benefit with 300 mg/day may be further increased to 225 mg two times a day (450 mg/day). If needed, in some patients, based on individual response and

tolerability, the dose may be increased to maximum dosage of 600 mg/day after an additional week.

Discontinuation of pregabalin

If pregabalin has to be discontinued, it is recommended this should be done gradually over a minimum of 1 week.

Patients with renal impairment

Dosage reduction in patients with compromised renal function must be individualized according to creatinine clearance (CL_{cr}) (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, Pharmacokinetics in special patient groups, Renal impairment), as indicated in Table 1 determined using the following formula:

$$CL_{cr} \text{ (mL/min)} = \frac{[140 - \text{age (years)}] \times \text{weight (kg)} \times 0.85 \text{ (for female patients)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

For patients receiving hemodialysis, the pregabalin daily dose should be adjusted based on renal function. In addition to the daily dose, a supplementary dose should be given immediately following every 4-hour hemodialysis treatment (see Table 1).

Table 1. Pregabalin dosage adjustment based on renal function

Total Pregabalin Daily Dose*			
Creatinine Clearance (CL_{cr}) (mL/min)	Starting Dose (mg/day)	Maximum Dose (mg/day)	Dose Regimen
≥ 60	150	600	BID or TID
$\geq 30 - < 60$	75	300	BID or TID
$\geq 15 - < 30$	25-50	150	QD or BID
< 15	25	75	QD
Supplementary dosage following hemodialysis (mg)			
	25	100	Single dose ⁺

TID = Three divided doses; BID = Two divided doses; QD = Single daily dose.

* Total daily dose (mg/day) should be divided as indicated by dose regimen to provide mg/dose.

⁺ Supplementary dose is a single additional dose.

Use in patients with hepatic impairment

No dosage adjustment is required for patients with hepatic impairment (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, Pharmacokinetics in special patient groups, Hepatic impairment).

Use in children and adolescents (12 to 17 years of age)

The safety and effectiveness of pregabalin in pediatric patients below the age of 12 years and adolescents has not been established.

The use in children is not recommended (see Section 5.3 Preclinical safety data).

Use in the elderly (over 65 years of age)

Elderly patients may require a dose reduction of pregabalin due to decreased renal function (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, Pharmacokinetics in special patient groups, Elderly (over 65 years of age)).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

Some diabetic patients who gain weight on pregabalin treatment may need to adjust hypoglycemic medications.

There have been reports in the post-marketing experience of hypersensitivity reactions, including cases of angioedema. Pregabalin should be discontinued immediately if symptoms of angioedema, such as facial, perioral, or upper airway swelling occur.

Pregabalin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall) in the elderly population. There have also been post-marketing reports of loss of consciousness, confusion, and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medication.

In the post-marketing experience, transient visual blurring and other changes in visual acuity have been reported in patients treated with pregabalin. Discontinuation of pregabalin may result in resolution or improvement of these visual symptoms.

There are insufficient data for the withdrawal of concomitant antiepileptic medicinal products, once seizure control with pregabalin in the add-on situation has been reached, in order to reach monotherapy on pregabalin.

After discontinuation of short-term and long-term treatment with pregabalin, withdrawal symptoms have been observed in some patients. The following events have been mentioned: insomnia, headache, nausea, anxiety, hyperhidrosis and diarrhea.

Pregabalin is not known to be active at receptor sites associated with drugs of abuse. Cases of misuse abuse and dependence have been reported in the post-marketing database. As with any CNS active drug, carefully evaluate patients for history of drug abuse and/or psychiatric disorders. Caution should be applied when considering pregabalin use in patients with current substance abuse or a history of substance abuse, who are at higher risk for pregabalin abuse (see section 5.1 Pharmacodynamic properties).

Patients treated with pregabalin should be observed for signs and symptoms of pregabalin misuse abuse or dependence (e.g., development of tolerance, dose escalation, drug-seeking behavior).

Although the effects of discontinuation on the reversibility of renal failure have not been systematically studied, improved renal function following discontinuation or dose reduction of pregabalin has been reported.

Although there has been no causal relationship identified between exposure to pregabalin and congestive heart failure. There have been post-marketing reports of congestive heart failure in some patients receiving pregabalin. In short-term trials of patients without clinically significant heart or peripheral vascular disease, there was no apparent association between peripheral edema and cardiovascular complications such as hypertension or congestive heart failure. Because there are limited data on severe

congestive heart failure patients, pregabalin should be used with caution in these patients (see Section 4.8 Undesirable effects).

Caution is advised when prescribing pregabalin concomitantly with opioids due to risk of CNS depression. In an observational study of opioid users, those patients who took pregabalin concomitantly with an opioid had an increased risk for opioid-related death compared to opioid use alone (adjusted odds ratio [aOR], 1.68 [95% CI, 1.19 to 2.36]).

Women of childbearing potential/Contraception

Pregabalin use in the first trimester of pregnancy may cause major birth defects in the unborn child. Pregabalin should not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus. Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment (see Section 4.6 Fertility, pregnancy and lactation).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Since pregabalin is predominantly excreted unchanged in the urine, undergoes negligible metabolism in humans (<2% of a dose recovered in urine as metabolites), does not inhibit drug metabolism *in vitro*, and is not bound to plasma proteins, it is unlikely to produce, or be subject to, pharmacokinetic interactions.

Accordingly, in *in vivo* studies no clinically relevant pharmacokinetic interactions were observed between pregabalin and phenytoin, carbamazepine, valproic acid, lamotrigine, gabapentin, lorazepam, oxycodone or ethanol. Population pharmacokinetic analysis indicated that oral antidiabetics, diuretics, insulin, phenobarbital, tiagabine and topiramate had no clinically significant effect on pregabalin clearance.

Co-administration of pregabalin with the oral contraceptives norethisterone and/or ethinyl estradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either substance. Pregabalin may potentiate the effects of ethanol and lorazepam. In controlled clinical trials, multiple oral doses of pregabalin co-administered with oxycodone, lorazepam, or ethanol did not result in clinically important effects on respiration. Pregabalin appears to be additive in the impairment of cognitive and gross motor function caused by oxycodone.

In the post-marketing experience, there are reports of respiratory failure, coma and deaths in patients taking pregabalin and other CNS depressant medications, including in patients who are substance abusers. There are post-marketing reports of events related to reduced lower gastrointestinal tract function (e.g., intestinal obstruction, paralytic ileus, constipation) when pregabalin was co-administered with medications that have the potential to produce constipation, such as opioid analgesics.

No specific pharmacodynamic interaction studies were conducted in elderly volunteers.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is limited amount of data on the use of pregabalin in pregnant women.

Data from an observational study, which included more than 2,700 pregnancies exposed to pregabalin based on routinely collected data from administrative and medical registers in Denmark, Finland, Norway, and Sweden, do not suggest substantially increased risks of major congenital malformations, adverse birth outcomes, or abnormal post-natal neurodevelopmental outcomes in pregabalin-exposed pregnancies.

Major congenital malformations

The adjusted prevalence ratios (aPRs) and 95% confidence intervals (CI) in the standard meta-analysis for first-trimester pregabalin monotherapy-exposed vs. unexposed to anti-epileptic drugs was 1.14 (0.96-1.35).

Birth and post-natal neurodevelopmental outcomes

There were no statistically significant findings for stillbirth, low birth weight, preterm birth, small for gestational age, low Apgar score, and microcephaly.

In pediatric population exposed *in utero*, the study did not provide evidence of an increased risk for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorders (ASD), and intellectual disabilities.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Section 5.3 Preclinical safety data). Pregabalin should not be used during pregnancy unless the benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus. Effective contraception must be used in

women of child-bearing potential (see section 4.4 Special warnings and precautions for use).

Lactation

Pregabalin is excreted in the milk of lactating women (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties). As the safety of pregabalin in infants is not known, breast-feeding is not recommended during treatment with pregabalin. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue from pregabalin therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Pregabalin may cause dizziness and somnolence and therefore may influence the ability to drive or use machines. Patients are advised not to drive, operate complex machinery or engage in other potentially hazardous activities until it is known whether this medication affects their ability to perform these activities.

4.8 Undesirable effects

The pregabalin clinical program involved over 12000 patients who were exposed to pregabalin, of whom over 7000 were in double-blind placebo-controlled trials. The most commonly reported adverse reactions were dizziness and somnolence. Adverse reactions were usually mild to moderate in intensity. In all controlled studies, the discontinuation rate due to adverse reactions was 14% for patients receiving pregabalin and 5% for patients receiving placebo. The most common adverse reactions resulting in discontinuation from pregabalin treatment groups were dizziness and somnolence.

Selected adverse drug reactions that were treatment related in the pooled analysis of clinical trials are listed in the table below by System Organ Class (SOC). The frequency of these terms has been based on all-causality adverse drug reactions in the clinical trial data set (very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) and rare ($< 1/1000$)).

The adverse reactions listed may also be associated with the underlying disease and/or concomitant medications.

Table 2. Adverse Drug Reactions from Clinical Trial Experience

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Infections and infestations	
Common	Nasopharyngitis
Blood and lymphatic system disorders	
Uncommon	Neutropenia
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Appetite increased
Uncommon	Anorexia, hypoglycemia
Psychiatric disorders	
Common	Euphoric mood, confusion, irritability, depression, disorientation, insomnia, libido decreased
Uncommon	Hallucination, restlessness, agitation, depressed mood, elevated mood, mood swings, depersonalization, abnormal dreams, word finding difficulty, libido increased, anorgasmia
Rare	Panic attack, disinhibition, apathy
Nervous system disorders	
Very Common	Dizziness, somnolence
Common	Ataxia, coordination abnormal, tremor, dysarthria, amnesia, memory impairment, disturbance in attention, paraesthesia, hypoesthesia, sedation, balance disorder, lethargy
Uncommon	Syncope, myoclonus, psychomotor hyperactivity, dyskinesia, dizziness postural, intention tremor, nystagmus, cognitive disorder, speech disorder, hyporeflexia, hyperesthesia, burning sensation
Rare	Stupor, parosmia, hypokinesia, ageusia, dysgraphia
Eye disorders	
Common	Vision blurred, diplopia

System Organ Class	Adverse Drug Reactions
Uncommon	Joint swelling, myalgia, muscle twitching, neck pain, muscle stiffness
Rare	Rhabdomyolysis
Renal and urinary disorders	
Uncommon	Urinary incontinence, dysuria
Rare	Renal failure, oliguria
Reproductive system and breast disorders	
Uncommon	Erectile dysfunction, sexual dysfunction, ejaculation delayed, dysmenorrhoea
Rare	Breast pain, amenorrhea, breast discharge, breast enlargement
General disorders and administration site conditions	
Common	Oedema peripheral, oedema, gait abnormal, fall, feeling drunk, feeling abnormal, fatigue
Uncommon	Generalized oedema, chest tightness, pain, pyrexia, thirst, chills, asthenia
Investigations	
Common	Weight increased
Uncommon	Blood creatine phosphokinase increased, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood glucose increased, platelet count decreased, blood potassium decreased, weight decreased
Rare	White blood cell count decreased, blood creatinine increased

The following adverse drug reactions were reported during POST-MARKETING SURVEILLANCE:

Immune system disorder: Uncommon: Hypersensitivity; Rare: Angioedema, allergic reaction

Nervous system disorders: Very Common: Headache; Uncommon: Loss of consciousness, mental impairment

Eye disorders: Rare: Keratitis^s

Cardiac disorders: Rare: Congestive heart failure

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Rare: Pulmonary oedema[§]

Gastrointestinal disorders: Common: Nausea, diarrhea; Rare: Swollen tongue

Skin and subcutaneous tissue disorders: Uncommon: Face swelling, pruritus, Rare:

Stevens-Johnson syndrome

Renal and urinary disorders: Rare: Urinary retention

Reproductive system and breast disorders: Rare: Gynaecomastia[§]

General disorders and administration site conditions: Uncommon: Malaise

[§] Adverse drug reaction frequency estimated using “The Rule of 3”

4.9 Overdose

In overdoses up to 15 g, no unexpected adverse reactions were reported.

In the post-marketing experience, the most commonly reported adverse events observed when pregabalin was taken in overdose included affective disorder, somnolence, confusional state, depression, agitation, and restlessness. Seizures were also reported.

Treatment of pregabalin overdose should include general supportive measures and may include hemodialysis if necessary (see Section 4.2 Posology and method of administration, Table 1).

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Other analgesics and antipyretics, , ATC code: N02BF02.

The active substance, pregabalin, is a gamma-aminobutyric acid analogue ((S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid).

Mechanism of action

Pregabalin binds to an auxiliary subunit ($\alpha_2\text{-}\delta$ protein) of voltage-gated calcium channels in the central nervous system.

Evidence from animal models with nerve damage has shown that pregabalin reduces calcium dependent release of pronociceptive neurotransmitters in the spinal cord possibly by disrupting calcium trafficking and/or reducing calcium currents. Evidence from other animal models of nerve damage suggests the antinociceptive activities of pregabalin may

also be mediated through interactions with the descending noradrenergic and serotonergic pathways.

Clinical experience

Neuropathic pain

Efficacy has been shown in studies in diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia.

Efficacy has not been studied in other models of neuropathic pain.

Pregabalin has been studied in 9 controlled clinical studies of up to 13 weeks with twice a day dosing and up to 8 weeks with three times a day dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for twice a day and three times a day dosing regimens were similar.

In clinical trials up to 13 weeks, a reduction in pain was seen by Week 1 and was maintained throughout the treatment period.

In controlled clinical trials, 35% of the pregabalin treated patients and 18% of the patients on placebo had a 50% improvement in pain score. For patients not experiencing somnolence, such an improvement was observed in 33% of patients treated with pregabalin and 18% of patients on placebo. For patients who experienced somnolence, the responder rates were 48% on pregabalin and 16% on placebo.

Epilepsy

Pregabalin has been studied in 3 controlled clinical studies of 12-week duration with either twice a day dosing or three times a day dosing. Overall, the safety and efficacy profiles for twice a day and three times a day dosing regimens were similar.

A reduction in seizure frequency was observed by Week 1.

Generalized Anxiety Disorder

Pregabalin has been studied in 6 controlled studies of 4-6 weeks duration, an elderly study of 8 weeks duration and a long-term relapse prevention study with a double-blind relapse prevention phase of 6 months duration.

Relief of the symptoms of GAD as reflected by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) was observed by Week 1.

In controlled clinical trials (4-8 weeks duration), 52% of the pregabalin-treated patients and 38% of the patients on placebo had at least a 50% improvement in HAM-A total score from baseline to endpoint.

Fibromyalgia

Pregabalin as monotherapy has been studied in 5 placebo-controlled studies, three of 12-week fixed-dose duration, one of 7-week fixed-dose duration and a 6-month study demonstrating long-term efficacy. Pregabalin treatment in all fixed-dose studies produced a significant reduction in pain associated with fibromyalgia at doses from 300 to 600 mg/day (BID).

In the three 12-week fixed-dose studies, 40% of pregabalin-treated patients experienced a 30% or more improvement in pain score versus 28% of the patients on placebo; 23% of treated patients experienced a 50% or more improvement in pain score versus 15% of the patients on placebo.

Pregabalin produced significantly superior global assessment scores via the Patient Global Impression of Change (PGIC) in the three 12-week fixed-dose studies as compared to placebo treatment (41% patients feeling very much or much improved on pregabalin versus 29% on placebo). As measured by Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), pregabalin produced a statistically significant improvement in function versus placebo treatment in 2 out of the 3 fixed-dose studies in which it was evaluated.

Pregabalin treatment produced significant improvements in patient-reported sleep outcomes in the 4 fixed-dose studies as measured by Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-SS) Sleep disturbance subscale, MOS-SS overall sleep problem index, and the daily sleep quality diary.

In the 6-month study, improvement in pain, global assessment (PGIC), function (FIQ total score) and sleep (MOS-SS Sleep disturbance subscale) were maintained for pregabalin-treated patients for a significantly longer period compared to placebo.

Pregabalin 600 mg/day showed an additional improvement in patient-reported sleep outcomes as compared to 300 and 450 mg/day; mean effects on pain, global assessment,

and FIQ were similar at 450 and 600 mg/day, although the 600 mg per day dose was less well tolerated.

5.2 Pharmacokinetic properties

Pregabalin steady-state pharmacokinetics are similar in healthy volunteers, patients with epilepsy receiving anti-epileptic drugs and patients with chronic pain.

Absorption

Pregabalin is rapidly absorbed when administered in the fasted state, with peak plasma concentrations occurring within 1 hour following both single and multiple dose administration. Pregabalin oral bioavailability is estimated to be $\geq 90\%$ and is independent of dose. Following repeated administration, steady state is achieved within 24 to 48 hours. The rate of pregabalin absorption is decreased when given with food resulting in a decrease in C_{max} by approximately 25%-30% and a delay in t_{max} to approximately 2.5 hours. However, administration of pregabalin with food has no clinically significant effect on the extent of pregabalin absorption.

Distribution

In preclinical studies, pregabalin has been shown to cross the blood brain barrier in mice, rats, and monkeys. Pregabalin has been shown to cross the placenta in rats and is present in the milk of lactating rats. In humans, the apparent volume of distribution of pregabalin following oral administration is approximately 0.56 L/kg. Pregabalin is not bound to plasma proteins.

Metabolism

Pregabalin undergoes negligible metabolism in humans. Following a dose of radiolabelled pregabalin, approximately 98% of the radioactivity recovered in the urine was unchanged pregabalin. The N-methylated derivative of pregabalin, the major metabolite of pregabalin found in urine, accounted for 0.9% of the dose. In preclinical studies, there was no indication of racemisation of pregabalin S-enantiomer to the R-enantiomer.

Elimination

Pregabalin is eliminated from the systemic circulation primarily by renal excretion as unchanged drug.

Pregabalin mean elimination half-life is 6.3 hours. Pregabalin plasma clearance and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance (see Section 5.2 Pharmacokinetic properties, Pharmacokinetics in special patient groups, Renal impairment).

Dosage adjustment in patients with reduced renal function or undergoing hemodialysis is necessary (see Section 4.2 Posology and method of administration, Table 1).

Linearity/Non-linearity

Pregabalin pharmacokinetics are linear over the recommended daily dose range. Inter-subject pharmacokinetic variability for pregabalin is low (<20%). Multiple-dose pharmacokinetics are predictable from single-dose data. Therefore, there is no need for routine monitoring of plasma concentrations of pregabalin.

Pharmacokinetics in special patient groups

Gender

Clinical trials indicate that gender does not have a clinically significant influence on the plasma concentrations of pregabalin.

Renal impairment

Pregabalin clearance is directly proportional to creatinine clearance. In addition, pregabalin is effectively removed from plasma by hemodialysis (following a 4-hour hemodialysis treatment plasma pregabalin concentrations are reduced by approximately 50%). Because renal elimination is the major elimination pathway, dosage reduction in patients with renal impairment and dosage supplementation following hemodialysis is necessary (see Section 4.2 Posology and method of administration, Table 1).

Hepatic impairment

No specific pharmacokinetic studies were carried out in patients with impaired liver function. Since pregabalin does not undergo significant metabolism and is excreted predominantly as unchanged drug in the urine, impaired liver function would not be expected to significantly alter pregabalin plasma concentrations.

Elderly (over 65 years of age)

Pregabalin clearance tends to decrease with increasing age. This decrease in pregabalin oral clearance is consistent with decreases in creatinine clearance associated with increasing age. Reduction of pregabalin dose may be required in patients who have age-related compromised renal function (see Section 4.2 Posology and method of administration, Table 1).

Breast-feeding mothers

The pharmacokinetics of 150 mg pregabalin given every 12 hours (300 mg daily dose) was evaluated in 10 lactating women who were at least 12 weeks postpartum. Lactation had little to no influence on pregabalin pharmacokinetics. Pregabalin was excreted into breast milk with average steady-state concentrations approximately 76% of those in maternal plasma. The estimated average daily infant dose of pregabalin from breast milk (assuming mean milk consumption of 150 mL/kg/day) was 0.31 mg/kg/day, which on a mg/kg basis would be approximately 7% of the maternal dose.

5.3 Preclinical safety data

In conventional safety pharmacology studies in animals, pregabalin was well-tolerated at clinically relevant doses. In repeated-dose toxicity studies in rats and monkeys CNS effects were observed, including hypoactivity, hyperactivity and ataxia. An increased incidence of retinal atrophy commonly observed in aged albino rats was seen after long-term exposure to pregabalin at exposures ≥ 5 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose.

Teratogenicity

Pregabalin was not teratogenic in mice, rats or rabbits. Fetal toxicity in rats and rabbits occurred only at exposures sufficiently above human exposure. In pre-natal/post-natal toxicity studies, pregabalin induced offspring developmental toxicity in rats at exposures >2 times the maximum recommended human exposure.

Mutagenicity

Pregabalin is not genotoxic based on results of a battery of *in vitro* and *in vivo* tests.

Carcinogenicity

Two-year carcinogenicity studies with pregabalin were conducted in rats and mice. No tumors were observed in rats at exposures up to 24 times the mean human exposure at the maximum recommended clinical dose of 600 mg/day. In mice, no increased incidence of tumors was found at exposures similar to the mean human exposure, but an increased incidence of haemangiosarcoma was observed at higher exposures. The non-genotoxic mechanism of pregabalin-induced tumor formation in mice involves platelet changes and associated endothelial cell proliferation. These platelet changes were not present in rats or in humans based on short-term and limited long-term clinical data. There is no evidence to suggest an associated risk to humans.

In juvenile rats, the types of toxicity do not differ qualitatively from those observed in adult rats. However, juvenile rats are more sensitive. At therapeutic exposures, there was evidence of CNS clinical signs of hyperactivity and bruxism and some changes in growth (transient body weight gain suppression). Effects on the estrus cycle were observed at 5-fold the human therapeutic exposure. Neurobehavioral/cognitive effects were observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure >2 times (acoustic startle response) or >5 times (learning/memory) the human therapeutic exposure. Reduced acoustic startle response was observed in juvenile rats 1-2 weeks after exposure at >2 times the human therapeutic exposure. Nine weeks after exposure, this effect was no longer observable.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Capsule content: lactose monohydrate, maize starch, talc.

Capsule shell: gelatin, titanium dioxide (E171), sodium laurilsulfate, anhydrous colloidal silica, purified water.

Printing ink: shellac, black iron oxide (E172), propylene glycol, potassium hydroxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Please see details on the carton.

6.4 Special precautions for storage

Store below 30°C.

6.5 Nature and contents of container

A PVC/aluminium blister containing 14 hard capsules in a carton of 4 blisters.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER

Viatrix Healthcare (Thailand) Limited, Bangkok, Thailand

8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBER

BRILLIOR® (Capsules 25 mg) Reg. No. 1C 70/57 (N)

BRILLIOR® (Capsules 50 mg) Reg. No. 1C 4/58 (N)

BRILLIOR® (Capsules 75 mg) Reg. No. 1C 69/57 (N)

9. DATE OF AUTHORIZATION

BRILLIOR® (Capsules 25 mg) 19 August 2014

BRILLIOR® (Capsules 50 mg) 13 January 2015

BRILLIOR® (Capsules 75 mg) 19 August 2014

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26 October 2023

Warnings (based on the Ministry of Public Health Announcement)

1. The drug may cause drowsiness, do not drive a car or operate machinery, or drink alcoholic beverages while taking the drug.
2. The drug may cause hematologic disorder.
3. Do not use the drug while pregnant because it may cause teratogenesis.
4. Use the drug with caution in patients with liver and kidney disease.

คำเตือน (ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข)

PI Title: Pregabalin

PI rev no.: 20.0

PI Date: October 26, 2023

Country: Thailand

Reference CCDS ver: 26.0; date: May 23, 2023

1. ยานี้อาจทำให้วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์ หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักรและไม่ควรดื่มสุรา หรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์ เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต

PI Revision No.: 20.0

PI Date: October 26, 2023

Country: Thailand