"生達" **萊瑞康** **Lygaba®** Hard Capsule 75mg / 150mg "Standard"
膠囊75毫克/150毫克 (Pregabalin)

75 mg 衛部藥製字第058292號
150 mg 衛部藥製字第058293號

1.適應症

糖尿病周邊神經病變所引起的神經性疼痛
帶狀疱疹後神經痛
成人局部癲癇的輔助治療
纖維肌痛(fibromyalgia)
脊髓損傷所引起的神經性疼痛

2.用法用量

本藥須由醫師處方使用

2.1 重要用法指示

口服，空腹服用或，亦可與食物併服。
停止服用pregabalin時，應以至少一週的時間逐漸減量[見警語及注意事項 (5.6)]。
Pregabalin主要經由腎臟排除，因此用於腎功能衰退的成人病人應調整劑量[見用法用量(2.7)]。

2.2 糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛

對於肌酸酐清除率60 mL/min以上的病人，pregabalin的最高建議劑量是150 mg每天兩次或100 mg每天三次(300 mg/天)。應從75 mg每天兩次或50 mg每天三次(150 mg/天)開始給藥，根據療效和耐受性可在一週之內將劑量增加到300 mg/天。
Pregabalin雖然也在600 mg/天的劑量下做過研究，但沒有證據顯示這個劑量能提供額外的顯著效益，病人對這個劑量的耐受度也較差。由於劑量相關的不良反應，故不建議用超過300 mg/天的劑量治療[見不良反應(6.1)]。

2.3帶狀疱疹後神經痛

對於肌酸酐清除率60 mL/min以上的病人，pregabalin的建議劑量是75-150 mg每天二次或50-100 mg每天三次(150-300 mg/天)。應從75 mg每天二次或50 mg每天三次(150 mg/天)開始給藥，根據療效和耐受性可在一週之內將劑量增加到300 mg/天。
用300 mg/天治療2-4週之後仍顯著疼痛，而且能耐受pregabalin的病人，可以用高達300 mg每天二次或200 mg每天三次(600 mg/天)的劑量治療。由於劑量相關的不良反應，而且因不良反應停止治療的比例較高，所以超過300 mg/天的劑量應保留給仍有顯著疼痛且能耐受每天300 mg之劑量的病人使用。[見不良反應(6.1)]。

2.4成人局部癲癇的輔助治療

業已證實pregabalin在150-600 mg/天的劑量下是成人局部癲癇發作的有效輔助治療。每日總劑量應該分二次至三次給藥。Pregabalin的療效與不良事件已被證實與劑量有關。一般建議從不高於150 mg/天(75 mg每天二次或50 mg每天三次)的每日總劑量開始。劑量可以根據個別病人的反應與耐受性增加到600 mg/天的最高劑量。
尚未正式研究調升劑量的速度對pregabalin耐受性的影響。
尚未以對照性研究評估正在服用gabapentin之病人，添加pregabalin的療效，因此不能提供與gabapentin併用時pregabalin的劑量建議。

2.5纖維肌痛

Pregabalin用於治療纖維肌痛時的建議劑量為300至450毫克/天。開始時應先投予75毫克每天兩次(150毫克/天)的劑量。視療效與耐受性而定，可於1週內將劑量提高至150毫克每天兩次(300毫克/天)。若病人在300毫克/天的劑量下未能獲足夠的治療效益，可將劑量進一步提高至225毫克每天兩次(450毫克/天)。雖然pregabalin也曾以600毫克/天的劑量進行過研究，但並無任何證據顯示此劑量可提供額外的效益，而病人也較無法耐受此劑量的作用。鑒於有些不良反應具有劑量相關性，因此並不建議使用超過450毫克/天的劑量治療[見不良反應(6.1)]。

2.6脊髓損傷所引起的神經性疼痛

Pregabalin用於治療脊髓損傷所引之神經性疼痛時的建議劑量為150至600毫克/天。
建議的起始劑量為75毫克每天兩次(150毫克/天)。視療效與耐受性而定，可於1週內將劑量提高至150毫克每天兩次(300毫克/天)。對以150毫克每天兩次之劑量治療2至3週後未能達到足夠之疼痛緩解效果，且仍可耐受pregabalin之作用的病人，可將治療劑量加至最高300毫克每天兩次[見臨床研究14.5]。

2.7腎功能不全病人劑量

由於劑量相關的不良反應，且因pregabalin主要經由腎臟排除，所以用於腎功能減退的成人病人應調整劑量。目前尚未針對腎功能不全兒童病人使用pregabalin進行研究。
腎功能不良病人應根據肌酸酐清除率(CLcr)調整劑量，如表1所示。使用這個劑量表需要 病人CLcr的估計值(以mL/min為單位)。CLcr (mL/min)可利用Cockcroft及Gault公式從血 清肌酸酐(mg/dL)算出：

$$CLcr = \frac{[\ 140\text{-age (years)}\ ] \times \text{weight (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dL)}} \quad (\times 0.85 \text{ for female patients})$$

之後，參閱用法用量依適應症決定一位正常腎功能病人(CLcr ≥60 ml/min)每日建議總劑量，然後依照表一來決定相對應腎臟調整劑量。(例如：正常腎功能的病人(CLcr 大於或等於60 ml/min)開始使用Pregabalin來治療帶狀疱疹後神經痛，其每日總劑量為150毫克pregabalin，因此，CLcr 50毫升/分鐘之腎功能損傷病人應服用每日總劑量75毫克，再分二或三次服用)。
就接受血液透析的病人而言，pregabalin的每日劑量應根據腎功能加以調整。除了調整每日劑量之外，每次做完4小時血液透析治療之後應立即給予一劑補充劑量(見表1)。

表1 根據腎功能調整Pregabalin劑量

肌酸酐 (CLcr) (mL/min)	Pregabalin 每日總劑量(mg/天)*				用法
≥60	150	300	450	600	BID 或 TID
30–60	75	150	225	300	BID 或 TID
15–30	25-50	75	100-150	150	QD 或 BID
<15	25	25-50	50-75	75	QD
	血液透析後之補充劑量(mg)†				
接受25 mg QD之病人：服用25 mg或50 mg的補充劑量 接受 25–50 mg QD之病人：服用50 mg或75 mg的補充劑量 接受50–75 mg QD之病人：服用75 mg或100 mg的補充劑量 接受75 mg QD之病人：服用100 mg或150 mg的補充劑量					

TID= 每天三次；BID = 每天二次；QD = 每天一次
* 每日總劑量(mg/天)應除以用法指示的給藥次數，提供每次劑量(mg/次)
† 補充劑量是單次外加劑量

3.劑型與含量

膠囊劑：75 mg與150 mg[見藥物性質(11)、包裝/儲存與處理(16)]。

4.禁忌【依文獻刊載】

本品禁用於已知對pregabalin或本品其他任何成分過敏的病人。曾有使用pregabalin的病人發生血管性水腫與過敏的現象[見警語及注意事項(5.2)]。

5.警語及注意事項【依文獻刊載】

5.1 血管性水腫

上市後曾有病人在pregabalin治療初期與長期治療期間發生血管性水腫的報告。
特別的症狀包括顏面、嘴(舌、唇與牙齦)與頸部(咽與喉)腫脹。亦曾有危及生命的血管性水腫伴有呼吸受損而需要緊急治療的報告。病人若有這些症狀，應立即停止使用pregabalin。
處方pregabalin給曾經發生血管性水腫的病人時應小心。此外，病人同時服用其他可能會引起血管性水腫的藥物(例如血管收縮素轉化酶抑制劑[ACE抑制劑])時，發生血管性水腫的風險增加。

5.2 過敏

曾有病人開始使用pregabalin治療後不久便發生過敏的上市後報告。不良反應包括皮膚發紅、起水泡、蕁麻疹、皮疹、呼吸困難及喘鳴。病人若有這些症狀，應立即停止使用pregabalin。

5.3 自殺行為與自殺意圖

抗癲癇藥物(AEDs)，包括pregabalin，會升高使用此類藥物治療任何適應症之病人出現自殺念頭或自殺行為的風險。對使用任何AED治療任何適應症的病人，都應監視是否出現憂鬱症、憂鬱症惡化、自殺的念頭或行為、以及(或)情緒或行為異常改變的現象。
針對199項涵蓋11種不同AEDs之安慰劑對照性臨床試驗(單一藥物治療及輔助治療)所進行的整合分析顯示，在隨機分組後接受其中一種AED治療的病人中，出現自殺念頭或自殺行為的風險幾近隨機分組後使用安慰劑之病人的兩倍(修正相對風險為1.8，95% CI：1.2, 2.7)。這些試驗(中位治療期間為12週)顯示，在27,863位接受AED治療的病人中，出現自殺行為或自殺念頭的估計發生率為0.43%，與16,029位使用安慰劑治療的病人之發生率0.24%相較，表示每530位接受治療的病人就會增加將近一個出現自殺行為或自殺念頭的病例。在這些試驗中，接受藥物治療的病人有4個自殺病例，使用安慰劑治療的病人則無任何自殺病例，但由於病例數太少，因此無法做出任何關於藥物對自殺表現之影響的結論。
出現自殺念頭或自殺行為之風險升高的現象可能在開始使用AEDs治療一週之後很快便會出現，而且在治療評估期間會一直持續存在。由於這項分析中所收錄之試驗的進行時間大部份都未超過24週，因此並無法評估超過24週之後的出現自殺念頭或自殺行為的風險。
從分析的數據來看，出現自殺念頭或自殺行為的風險在各種藥物中都相當一致。在各種作用機制不同之AEDs及各種適應症中所呈現的風險升高情形顯示，所有用以治療各種適應症的AEDs都會伴隨這種風險。在所分析的臨床試驗中，這種風險並不會因年齡(5-100歲)而出現明顯的差異。
表2所示為進行評估之所有AEDs在各種適應症中的絕對風險與相對風險。

表2 在這項整合分析中，使用抗癲癇藥物治療不同適應症時的風險

適應症	安慰劑組 每1000名病人中的事件病例數	藥物治療組 每1000名病人中的事件病例數	相對風險：藥物治療組事件發生率/安慰劑組事件發生率	風險差異：藥物治療組每1000名病人中額外增加的事件病例數
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神病	5.7	8.5	1.5	2.9
其它	1.0	1.8	1.9	0.9
合計	2.4	4.3	1.8	1.9

在癲癇的臨床試驗中，出現自殺念頭或自殺行為的相對風險要高於精神病或其它疾病的臨床試驗，但用於治療癲癇時的絕對風險差異則和用於治療精神病時相當。
考慮處方pregabalin或任何其它AED的人都必須將出現自殺念頭或自殺行為的風險和疾病未加治療的風險放在一起衡量。癲癇和許多其它可使用AEDs治療的疾病本身就會引發其它的疾病及死亡，也會升高出現自殺念頭及自殺行為的風險。如果在治療期間出現自殺的念頭與行為，處方醫師應考慮特定病人出現這些症狀是否可能和所要治療的疾病有關。
應告知病人、照顧者及其家人，Pregabalin與其他AEDs會升高出現自殺念頭及自殺行為的風險，並應囑咐他們一定要注意是否出現憂鬱症的徵兆與症狀、憂鬱症惡化的現象、任何情緒或行為異常改變的現象、或是出現自殺的念頭、行為、或自殘的想法。如果出現令人擔心的行為，應立即向健康照護人員通報。

5.4 呼吸抑制

從病例報告、人體試驗和動物研究所得證據顯示，**pregabalin**與中樞神經系統(CNS)抑制劑(包括鴉片類藥物)同時給藥，或有潛在呼吸障礙的背景情況下，會導致嚴重、危及生命或致死性的呼吸抑制。當決定pregabalin與另一種CNS抑制劑(尤其是鴉片類藥物)同時開立處方時，或對有潛在呼吸障礙的病人開立**pregabalin**處方時，應監測病人的呼吸抑制和鎮靜症狀，並考慮以低劑量**pregabalin**開始。呼吸抑制的管理可能包括密切觀察，採取支持措施，以及減少或停用CNS抑制劑(包括pregabalin)。
病例報告，動物研究和人體研究得知，有限的證據顯示**pregabalin**與嚴重呼吸抑制有關，且這些案例並未合併使用CNS抑制劑或亦未有潛在的呼吸障礙。

5.5 頭暈與嗜睡

Pregabalin可能會引起頭暈與嗜睡。應告知病人pregabalin所引起的頭暈與嗜睡可能會使其從事諸如駕駛或操作機器等工作的能力受損。
在pregabalin對照性試驗中，pregabalin治療組有30%病人，安慰劑組有8%病人經歷到頭暈；pregabalin治療組有23%病人，安慰劑組有8%病人經歷到嗜睡。頭暈與嗜睡通常發生在開始pregabalin治療後不久，而且在高劑量時發生頻率較高。
頭暈與嗜睡是最常導致退出對照性試驗的不良反應(各4%)。在短期對照性試驗通報這些不良反應的pregabalin治療組病人中，有30%病人直到最後一次劑量仍持續頭暈，42%病人直到最後一次劑量仍持續嗜睡。[見藥品交互作用(7)]。

5.6 突然或快速停藥導致不良反應風險增加

與所有抗癲癇藥(AED)相同，逐漸停用**pregabalin**以降低癲癇病人癲癇發作頻率增加的可能性。
突然或快速停用**pregabalin**後，一些病人通報了包括失眠、噁心、頭痛、焦慮、多汗和腹瀉等症狀。
如果停用**pregabalin**，請用至少1週的時間逐漸減少藥物劑量，而非突然停藥。

5.7 周邊水腫

Pregabalin治療可能會引起周邊水腫。在針對臨床上沒有顯著心臟或周邊血管疾病的病人進行的短期試驗中，周邊水腫與心血管併發症(諸如高血壓或充血性心衰竭)之間沒有明顯的關連性。周邊水腫並未伴隨發生讓人聯想為肝功能或腎功能惡化的檢驗值改變。
在對照性臨床試驗中，周邊水腫的發生率pregabalin組是6%，安慰劑組是2%。在對照性臨床試驗中，pregabalin組有0.5%病人，安慰劑組有0.2%病人因為周邊水腫退出試驗。
併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人，其發生體重增加與周邊水腫的頻率比單獨服用其中一種藥物的病人為高。在總體安全性資料庫中，使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人大多是參加糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛臨床研究的病人。在這個族群中，有3% (2/60)單獨使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人，8% (69/859)單獨使用pregabalin的病人，以及19% (23/120)併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人通報周邊水腫。同樣地，有0% (0/60)單獨使用thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人，4% (35/859)單獨使用pregabalin的病人，以及7.5% (9/120)併用pregabalin與thiazolidinedione抗糖尿病藥物的病人通報體重增加。
因為thiazolidinedione類抗糖尿病藥物可能引起體重增加及/或液體滯留，也許會加重或導致心衰竭，因此pregabalin與此類藥物同時給藥時應小心。
因為關於心臟功能屬於紐約心臟學會(NYHA)分類第三級或第四級的充血性心衰竭病人資料有限，因此pregabalin應慎用於這些病人。

5.8 體重增加

Pregabalin治療會使體重增加。在長達14週的pregabalin對照性臨床試驗中，pregabalin治療組有9%病人，安慰劑組有2%病人體重增加超過基準值7%以上。少數接受pregabalin治療的病人(0.3%)因為體重增加退出對照性試驗。Pregabalin伴隨的體重增加與劑量和暴露期間有關，但似乎與基線BMI、性別或年齡無關。體重增加不限於有水腫的病人 [見警語及注意事項(5.7)]。
體重增加雖然在短期對照性試驗中未伴隨臨床上重要的血壓變化，但是pregabalin引起體重增加的長期心血管作用仍未知。
在糖尿病病人當中，接受pregabalin治療的病人體重平均增加1.6 kg (範圍：-16至16 kg)，安慰劑組病人體重平均增加0.3 kg (範圍：-10至9 kg)。在333名接受pregabalin治療至少2年的糖尿病病人中，體重平均增加5.2 kg。
雖然pregabalin引起之體重增加對血糖控制的影響尚未經系統性評估，但在對照性與較長期的開放性標記臨床試驗中，pregabalin治療並未造成血糖失去控制(由測量HbA_{1C}得知)。

5.9 致腫瘤可能性

在pregabalin標準臨床前活體內終身致癌性研究中，在兩個不同品種的小鼠發現到血管肉瘤的發生率增高[見非臨床毒理學(13.1)]。
這個發現的臨床意義不明。在pregabalin上市前開發期間的臨床經驗並無直接的方法來評估其引發人類腫瘤的可能性。
在橫跨各式各樣病人群的臨床研究中(包含在大於12歲病人暴露的6396病人年)，有57名病人出現新腫瘤或原有的腫瘤惡化之報告。因為不知道在未接受pregabalin治療的類似族群的背景發生率與復發率，所以無法知道在這些群體見到的發生率是否受到治療的影響。

5.10 對眼睛的影響

在對照性試驗中，接受pregabalin治療的病人通報視力模糊的比例(7%)比接受安慰劑治療者(2%)高，這些症狀在大部分病例會隨著繼續給藥而消失。不到1%的病人因視力相關事件(主要是視力模糊)停止pregabalin治療。
對超過3600名病人進行前瞻性計畫的眼科檢查，包括視力檢查、正式視野檢查、散瞳性眼底檢查。在這些病人中，7%接受pregabalin治療的病人與5%接受安慰劑治療的病人有視力減退的現象；13%接受pregabalin治療的病人與12%接受安慰劑治療的病人視野有變化；2%接受pregabalin治療的病人與2%接受安慰劑治療的病人眼底檢查有變化。
雖然這些眼科發現的臨床意義不明，仍應告知病人如果視力發生變化，應通知醫師。倘若視力障礙持續，就該考慮作進一步的評估。對於已經定期監測眼睛狀況的病人，應該考慮更頻繁的評估。

5.11 肌酸激酶升高

Pregabalin治療會伴隨肌酸激酶(creatine kinase)升高。肌酸激酶從基線值到最大值的平均變化，接受pregabalin治療的病人是60 U/L，接受安慰劑治療的病人是28 U/L。在所有橫跨多種病人群的對照性試驗中，有1.5%接受pregabalin治療的病人與0.7%接受安慰劑的病人肌酸激酶值至少是正常值上限的3倍。
在上市前的臨床試驗中，有三名接受pregabalin治療的受試者發生被通報為橫紋肌溶解的事件。這些肌病與pregabalin之間的關係尚未完全瞭解，因為這些案例有會引起或助長這些事件的因子。處方醫師應指導病人迅速通報不明原因的肌肉疼痛、壓痛或肌肉乏力，尤其是如果這些肌肉症狀還伴隨倦怠或發燒的時候。如果診斷或疑似肌病，或者如果肌酸激酶值顯著升高，即應停止pregabalin治療。
日本A0081208研究：在日本A0081208研究中，觀察到肌酸激酶(creatine kinase)升高的現象，升高的比例為pregabalin組4.0% (n=250) vs 安慰組0.4% (n=248)。

5.12 血小板計數減少

Pregabalin治療會伴隨血小板計數減少。接受pregabalin治療的受試者血小板計數平均最多降低20 $\times 10^3/\mu L$，而接受安慰劑的病人平均最多降低11 $\times 10^3/\mu L$。在對照性試驗的總體資料庫中，2%安慰劑組病人與3% pregabalin治療組病人有可能會發生臨床上顯著的血小板減少，其定義為比基線值低20%，而且低於150 $\times 10^3/\mu L$。
有一名接受pregabalin治療的病人發生嚴重的血小板減少症，血小板計數低於$20 \times 10^3/\mu L$。在隨機對照試驗，pregabalin並未伴隨出血相關性不良反應增加。

5.13 PR 間期延長

Pregabalin治療會伴隨PR間期延長。分析臨床試驗的心電圖資料顯示，當pregabalin的劑量≥300 mg/天時，平均PR間期增加3-6 msec。這個平均變化差異，並未足以伴隨有下列狀況之增加：PR較基線增加≥25%的風險，治療期間PR >200 msec的受試者百分比，二度或三度房室傳導阻滯的不良反應風險等。
根據子群體的分析，在基線PR間期延長的病人或正在服用其他會延長PR間期藥物的病人中，並未發現PR間期延長的風險增加。然而，因為這些病人類別的人數有限，所以這些分析結果還不確定。

6.不良反應【依文獻刊載】

下列嚴重不良反應將於標示的其他地方描述：
- 血管性水腫[見警語及注意事項(5.1)]
- 過敏[見警語及注意事項(5.2)]
- 自殺行為與自殺意圖[見警語及注意事項(5.3)]
- 呼吸抑制[見警語及注意事項(5.4)]
- 頭暈與嗜睡[見警語及注意事項(5.5)]
- 突然或快速停藥導致不良反應風險增加[見警語及注意事項(5.6)]
- 周邊水腫[見警語及注意事項(5.7)]
- 體重增加[見警語及注意事項(5.8)]
- 致腫瘤可能性[見警語及注意事項(5.9)]
- 對眼睛的影響[見警語及注意事項(5.10)]
- 肌酸激酶升高[見警語及注意事項(5.11)]
- 血小板計數減少[見警語及注意事項(5.12)]
- PR間期延長[見警語及注意事項(5.13)]

6.1臨床試驗經驗

因為臨床試驗進行的條件變化很大，所以在一個藥品的臨床試驗觀察到的不良反應比率不能與在另一種藥品的臨床試驗觀察到的比率直接比較，也可能反映不出實際臨床發生的比率。
在pregabalin上市前開發期間，有10,000多名病人在所有橫跨各種病人群的對照性與非對照性試驗中接受pregabalin。約有5000名病人治療6個月以上，超過3100名病人治療一年以上，超過1400名病人至少治療2年。

在所有上市前的對照性臨床試驗中最常導致停藥的不良反應

在結合所有病人群的上市前對照性試驗中，有14%接受pregabalin治療的病人與7%接受安慰劑治療的病人因為不良反應提早終止治療。在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(4%)與嗜睡(4%)。安慰劑組有1%的病人因為頭暈停藥，<1%的病人因為嗜睡停藥。相較於安慰劑組，其他在pregabalin治療組較常導致病人退出對照性試驗的不良反應為運動失調(ataxia)、精神紊亂、衰弱無力、思想異常、視力模糊、協調障礙與周邊水腫(各1%)。

在所有的對照性臨床試驗中最常見的不良反應

在結合所有病人群的上市前對照性試驗中(包括DPN、PHN以及合併局部癲癇的成人病人)，接受pregabalin治療者比接受安慰劑治療者較常通報頭暈、嗜睡、口乾、水腫、視力模糊、體重增加及「思考異常」(主要是專注力/注意力困難)等不良反應(大於或等於5%而且是在安慰劑組出現比率的2倍)。

因糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛的對照性試驗

◆導致停藥的不良反應
在針對因糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛病人的臨床試驗中，有9%接受pregabalin治療的病人與4%接受安慰劑治療的病人因為不良反應提早終止治療。
在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(3%)與嗜睡(2%)。相較之下，安慰劑組有<1%的病人因為頭暈與嗜睡終止治療。其他在pregabalin治療組比安慰劑組較常導致病人退出試驗的原因是衰弱無力、精神紊亂與周邊水腫。
這些事件大約各使1%病人退出試驗。
◆最常見的不良反應
表3列出在綜合各pregabalin試驗組中，≧1%糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛的病人所發生的各種不良反應，不論原因。這些不良反應在pregabalin組的發生率比安慰劑組為高。大多數在臨床試驗接受pregabalin治療的病人頂多發生「輕度」或「中度」不良反應。

表3 在糖尿病周邊神經病變引起神經性疼痛的對照性試驗中不良反應的發生率

身體系統-編碼用辭	75 mg/天 [N=77] %	150 mg/天 [N=212] %	300 mg/天 [N=321] %	600 mg/天 [N=369] %	所有PGB* [N=979]%	安慰劑 [N=459]%
全身						
衰弱無力	4	2	4	7	5	2
意外傷害	5	2	2	6	4	3
背痛	0	2	1	2	2	0
胸痛	4	1	1	2	2	1
顏面水腫	0	1	1	2	1	0
消化系統						
口乾	3	2	5	7	5	1
便秘	0	2	4	6	4	2
脹氣	3	0	2	3	2	1
代謝與營養障礙						
周邊水腫	4	6	9	12	9	2
體重增加	0	4	4	6	4	0
水腫	0	2	4	2	2	0
低血糖症	1	3	2	1	2	1
神經系統						
頭暈	8	9	23	29	21	5
嗜睡	4	6	13	16	12	3
神經病變	9	2	2	5	4	3
運動失調	6	1	2	4	3	1
暈眩	1	2	2	4	3	1
精神紊亂	0	1	2	3	2	1
欣快感	0	0	3	2	2	0
共濟不能	1	0	2	2	2	0
思考異常†	1	0	1	3	2	0
震顫	1	1	1	2	1	0
步態異常	1	0	1	3	1	0
健忘	3	1	0	2	1	0
緊張不安	0	1	1	1	1	0
呼吸系統						
呼吸困難	3	0	2	2	2	1
特殊感官						
視力模糊‡	3	1	3	6	4	2
視覺異常	1	0	1	1	1	0

* PGB：pregabalin
† 思考異常主要由與專注力/注意力困難有關的事件所組成，但也包括與認知或語言問題有關的事件以及思考遲緩。
‡ 研究主持人用辭，概括性術語為「弱視」

帶狀疱疹引起之神經痛的對照性試驗

◆導致停藥的不良反應
在針對帶狀疱疹引起神經痛的病人所做的臨床試驗中，有14%接受pregabalin治療的病人與7%接受安慰劑治療的病人因為不良反應提早終止治療。在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(4%)與嗜睡(3%)。
相較之下，不到1%的安慰劑組病人因為頭暈與嗜睡終止治療。相較於安慰劑組，其他在pregabalin治療組較常導致病人退出對照性試驗的不良反應為精神紊亂(2%)，以及周邊水腫、衰弱無力、運動失調和步態異常(各1%)。
◆最常見的不良反應
表4列出在綜合各pregabalin試驗組中≧1% 帶狀疱疹引起之神經痛的病人所發生的各種不良反應，原因不拘，這些不良反應在pregabalin聯合組的發生率比安慰劑組為高。此外，如果不良事件在600 mg/天組的發生率比安慰劑組高出二倍，即使在所有pregabalin組的發生率不比安慰劑高，也納入該事件。大多數在臨床試驗接受pregabalin治療的病人頂多發生「輕度」或「中度」不良反應。總結，有12.4%接受pregabalin治療與9.0%接受安慰劑的病人至少發生一個嚴重不良反應，有8%接受pregabalin治療的病人與4.3%接受安慰劑治療的病人至少發生一個與治療有關嚴重不良反應。

表4 在帶狀疱疹引起神經痛的對照性試驗中不良反應發生率

身體系統-編碼用辭	75 mg/d [N=84] %	150 mg/d [N=302] %	300 mg/d [N=312] %	600 mg/d [N=154] %	所有PGB* [N=852] %	安慰劑 [N=398] %
全身						
感染	14	8	6	3	7	4
頭痛	5	9	5	8	7	5
疼痛	5	4	5	5	5	4
意外傷害	4	3	3	5	3	2
流行性感冒症候群	1	2	2	1	2	1
顏面水腫	0	2	1	3	2	1
消化系統						
口乾	7	7	6	15	8	3
便秘	4	5	5	5	5	2
脹氣	2	1	2	3	2	1
嘔吐	1	1	3	3	2	1
代謝與營養障礙						
周邊水腫	0	8	16	16	12	4
體重增加	1	2	5	7	4	0
水腫	0	1	2	6	2	1
肌肉骨骼系統						
肌無力	1	1	1	1	1	0
神經系統						
頭暈	11	18	31	37	26	9
嗜睡	8	12	18	25	16	5
運動失調	1	2	5	9	5	1
步態異常	0	2	4	8	4	1
精神紊亂	1	2	3	7	3	0
思考異常†	0	2	1	6	2	2
協調障礙	2	2	1	3	2	0
健忘	0	1	1	4	2	0
言語障礙	0	0	1	3	1	0
呼吸系統						
支氣管炎	0	1	1	3	1	1
特殊感官						
視力模糊‡	1	5	5	9	5	3
複視	0	2	2	4	2	0
視覺異常	0	1	2	5	2	0
眼障礙	0	1	1	2	1	0
泌尿系統						
尿失禁	0	1	1	2	1	0

* PGB：pregabalin
† 思考異常主要由與專注力/注意力困難有關的事件所組成，但也包括與認知或語言問題有關的事件以及思考遲緩。
‡ 研究主持人用語，概括性術語為「弱視」

成人病人局部癲癇的輔助治療對照性試驗

◆導致停藥的不良反應
在局部癲癇輔助治療臨床試驗中，15%接受pregabalin治療的病人與6%接受安慰劑治療的病人因為不良反應提早終止治療。在pregabalin治療組，最常導致停藥的不良反應是頭暈(6%) 、運動失調(4%)與嗜睡(3%)。相較之下，這些事件分別使<1%的安慰劑組病人終止治療。其他導致至少1% pregabalin治療組退出試驗，且在pregabalin治療組發生的頻率比安慰劑組多兩倍以上的原因為衰弱無力、複視、視力模糊、思考異常、噁心、震顫、眩暈、頭痛、精神紊亂(各使2%或更少病人退出試驗)。
◆最常見的不良反應
表5列出所有發生在至少2% pregabalin組病人的劑量相關不良反應。劑量相關的定義是在600 mg/天劑量組的不良反應發生率比安慰劑組與150 mg/天劑量組至少多出2%。在這些試驗，有758名接受pregabalin的病人與294名接受安慰劑的病人治療長達12週。大多數在臨床試驗接受pregabalin治療的病人頂多發生「輕度」或「中度」不良反應。

表5 在成人病人局部癲癇發作輔助治療對照性試驗中與劑量相關之不良反應的發生率

身體系統-編碼用辭	150 mg/d [N=185] %	300 mg/d [N=90] %	600 mg/d [N=395] %	所有PGB* [N=670]† %	安慰劑 [N=294] %
全身					
意外傷害	7	11	10	9	5
疼痛	3	2	5	4	3
消化不良					
食慾增加	2	3	6	5	1
口乾	1	2	6	4	1
便秘	1	1	7	4	2
代謝與營養障礙					
體重增加	5	7	16	12	1
周邊水腫	3	3	6	5	2
神經系統					
頭暈	18	31	38	32	11
嗜睡	11	18	28	22	11
運動失調	6	10	20	15	4
震顫	3	7	11	8	4
思考異常‡	4	8	9	8	2
健忘	3	2	6	5	2
言語障礙	1	2	7	5	1
協調障礙	1	3	6	4	1
步態異常	1	3	5	4	0
抽搐	0	4	5	4	1
精神紊亂	1	2	5	4	2
肌陣攣病 (myoclonus)	1	0	4	2	0
特殊感官					
視力模糊§	5	8	12	10	4
複視	5	7	12	9	4
視覺異常	3	1	5	4	1

* PGB：pregabalin
† 排除在研究E1接受50 mg劑量的病人
‡ 思考異常主要由與專注力/注意力困難有關的事件所組成，但也包括與認知或語言問題有關的事件以及思考遲緩。
§ 研究主持人用辭，概括性術語為「弱視」

纖維肌痛的對照性試驗

◆導致停藥的不良反應
在針對纖維肌痛病人所進行的臨床試驗中，使用pregabalin (150–600毫克/天)治療的病人有19%因發生不良反應而提早停止治療，在使用安慰劑治療的病人中則有10%。在pregabalin治療組中，最常導致停藥的不良反應為暈眩(6%)與嗜睡(3%)。相較之下，使用安慰劑治療的病人只有<1%因暈眩與嗜睡而退出試驗。
其它導致退出試驗且在pregabalin治療組中之發生頻率高於安慰劑組的原因包括疲倦、頭痛、平衡失調、以及體重增加。這些不良反應各造成1%左右的病人退出試驗。
◆最常見的不良反應
表6列出了在「所有pregabalin」治療組的纖維肌痛病人中有≧2%的發生，且發生率高於安慰劑組的所有不良反應(不考慮發生原因)。大多數在臨床試驗中接受pregabalin治療的病人發生「輕度」或「中度」的不良反應。

表6 在纖維肌痛的對照性試驗中不良反應的發生率

身體系統-編碼用辭	150 mg/d [N=132] %	300 mg/d [N=502] %	450 mg/d [N=505] %	600 mg/d [N=378] %	所有PGB* [N=1517]† %	安慰劑 [N=505] %
耳朵與內耳障礙						
眩暈	2	2	2	1	2	0
眼睛障礙						
視覺模糊	8	7	7	12	8	1
胃腸道障礙						
口乾	7	6	9	9	8	2
便秘	4	4	7	10	7	2
嘔吐	2	3	3	2	3	2
脹氣	1	1	2	2	2	1
腹脹	2	2	2	2	2	1
一般障礙與投藥部位						
疲倦	5	7	6	8	7	4
周邊水腫	5	5	6	9	6	2
胸痛	2	1	1	2	2	1
感覺異常	1	3	2	2	2	0
水腫	1	2	1	2	2	1
酒醉感	1	2	1	2	2	0
感染與侵染						
竇炎	4	5	7	5	5	4
檢查						
體重增加	8	10	10	14	11	2
代謝與營養障礙						
食慾增加	4	3	5	7	5	1
體液滯留	2	3	3	2	2	1
肌肉骨骼與結締組織障礙						
關節痛	4	3	3	6	4	2
肌肉痙攣	2	4	4	4	4	2
背痛	2	3	4	3	3	3
神經系統障礙						
暈眩	23	31	43	45	38	9
嗜睡	13	18	22	22	20	4
頭痛	11	12	14	10	12	12
注意力混亂	4	4	6	6	5	1
平衡失調	2	3	6	9	5	0
記憶減退	1	3	4	4	3	0
協調異常	2	1	2	2	2	1
感覺減退	2	2	3	2	2	1
昏睡	2	2	1	2	2	0
顫抖	0	1	3	2	2	0
精神障礙						
欣快情緒	2	5	6	7	6	1
意識混淆	0	2	3	4	3	0
焦慮	2	2	2	2	2	1
失去方向感	1	0	2	1	2	0
憂鬱	2	2	2	2	2	2
呼吸、胸腔與縱膈障礙						
咽喉疼痛	2	1	3	3	2	2

* PGB：pregabalin

脊髓損傷所引起之神經性疼痛的對照性研究

◆導致停藥的不良反應
在針對因脊髓損傷而引發神經性疼痛之病人所進行的臨床試驗中，使用pregabalin治療的病人有13%因發生不良反應而提早停止治療，在使用安慰劑治療的病人中則有10%。在pregabalin治療組中，最常導致停藥的不良反應為嗜睡(3%)與水腫(2%)。相較之下，使用安慰劑治療的病人則無人因嗜睡與水腫而退出試驗。
其它導致退出試驗且在pregabalin治療組中之發生頻率高於安慰劑組的原因包括疲倦與平衡失調。這些不良反應各造成不到2%的病人退出試驗。
◆最常見的不良反應
表7列出了在對照性試驗中有大於或等於2%並高於安慰劑治療組因脊髓損傷而引發神經性疼痛之病人發生的所有不良反應(不考慮發生原因)。大多數在臨床試驗中接受pregabalin治療的病人發生不良反應之最高嚴重程度為「輕度」或「中度」的不良反應。

表7. 在脊髓損傷所引起之神經性疼痛的對照性試驗中不良反應的發生率

身體系統-編碼用辭	PGB* (N=182)%	安慰劑(N=174) %
耳朵與內耳障礙		
眩暈	2.7	1.1
眼睛障礙		
視覺模糊	6.6	1.1
胃腸道障礙		
口乾	11.0	2.9
便秘	8.2	5.7
噁心	4.9	4.0
嘔吐	2.7	1.1
一般障礙與投藥部位		
疲倦	11.0	4.0
周邊水腫	10.4	5.2
水腫	8.2	1.1
疼痛	3.3	1.1
感染與侵染		
鼻咽炎	8.2	4.6
檢查		
體重增加	3.3	1.1
血中肌酸磷酸激酶升高	2.7	0
肌肉骨骼與結締組織障礙		
肌肉虛弱無力	4.9	1.7
四肢疼痛	3.3	2.3
頸部疼痛	2.7	1.1
背痛	2.2	1.7
關節腫脹	2.2	0
神經系統障礙		
嗜睡	35.7	11.5
暈眩	20.9	6.9
注意力混亂	3.8	0
記憶減退	3.3	1.1
感覺異常	2.2	0.6
精神障礙		
失眠	3.8	2.9
欣快情緒	2.2	0.6
腎臟與尿道障礙		
尿失禁	2.7	1.1
皮膚與皮下組織障礙		
褥瘡	2.7	1.1
血管障礙		
高血壓	2.2	1.1
低血壓	2.2	0

* PGB：Pregabalin

在pregabalin臨床試驗期間觀察到的其他不良反應

以下列出在所有臨床試驗期間接受pregabalin治療的病人通報的因臨床處置而出現之需緊急治療不良反應，其中不包括已在上述表格或在仿單其他地方列出的事件、與藥品關係不大的事件、很普通沒有情報價值的事件、以及只通報過一次且無嚴重生命威脅實質可能的事件。
這些事件依身體系統分類，並以發生頻率遞減的方式列出，定義如下：常見指至少有1/100病人發生一次以上的不良反應；不常見指發生於1/100至1/1000病人的不良反應；罕見指少於1/1000病人發生的不良反應。有重大臨床重要性的不良事件在警語及注意事項欄內說明。
全身 – 常見：腹痛、過敏反應、發燒；不常見：膿瘍、蜂窩組織炎、寒顫、不適、頸部僵硬、用藥過量、骨盆痛、光過敏反應；罕見：類過敏性休克反應、腹水、肉芽腫、殘留效應、蓄意傷害、腹膜後腔纖維變性、休克
心血管系統 – 不常見：深部血栓靜脈炎、心衰竭、低血壓、姿勢性低血壓、視網膜血管障礙、昏厥；罕見：ST 節段下降、心室纖維顫動
消化系統–常見：胃腸炎、食慾增加；不常見：膽囊炎、膽石病、結腸炎、吞嚥困難、食道炎、胃炎、胃腸出血、黑糞症、口腔潰瘍、胰臟炎、直腸出血、舌水腫；罕見：口瘡性口角炎、食道潰瘍、牙周膿瘍
血液與淋巴系統–常見：瘀斑；不常見：貧血、嗜伊紅血球增加、低色素性貧血、白血球增多、白血球減少、淋巴腺病、血小板減少；罕見：骨髓纖維變性、紅血球增多症、凝血酶原減少、紫斑症、血小板增多症、丙胺酸轉胺酶上升、天冬胺酸轉胺酶上升
代謝與營養障礙–罕見：葡萄糖耐受性減低、尿酸鹽晶尿症
肌肉骨骼系統 – 常見：關節痛、腿部痙攣、肌痛、肌無力；不常見：關節病；
罕見：軟骨發育不良、全身抽搐
神經系統 – 常見：焦慮、人格解體、肌張力過強、知覺減退、性慾減退、眼球震顫、感覺異常、鎮靜、昏迷、抽搐；不常見：異常的夢、精神激動、神情呆滯、失語症、口周異常感覺、發音困難、幻覺、敵意、痛覺過敏、感覺過敏、運動機能亢進、運動機能減退、肌張力過弱、性慾增加、肌陣攣、神經痛；罕見：成癮、小腦症候群、齒輪性僵直(cogwheel rigidity)、昏迷、譫妄、妄想、自主神經機能障礙、運動失調、肌緊張失調、腦病、椎體外徑症候群、Guillain-Barré syndrome、痛覺遲鈍、顱內高血壓、躁症反應、妄想反應、末梢神經炎、人格障礙、精神病性鬱症、精神分裂反應、睡眠障礙、斜頸、牙關緊閉
呼吸系統 – 罕見：停止呼吸、肺膨脹不全、細支氣管炎、打嗝、喉痙攣、肺水腫、肺纖維變性、打呵欠
皮膚與附屬構造 – 常見：搔癢；不常見：禿髮、皮膚乾燥、濕疹、多毛症、皮膚潰瘍、蕁麻疹、大小水泡皮疹；罕見：血管性水腫、剝落性皮膚炎、苔鮮狀皮膚炎、黑變病、指甲障礙、瘀點疹、紫斑疹、膿疱疹、皮膚萎縮、皮膚壞死、皮膚結節、Stevens-Johnson症候群、皮下結節特殊感官 – 常見：結膜炎、複視、中耳炎、耳鳴；不常見：調節異常、瞼炎、眼睛乾澀、眼出血、聽覺過敏、畏光、視網膜水腫、味覺喪失、味覺倒錯；罕見：瞳孔大小不等、失明、角膜潰瘍、眼球凸出、眼球外麻痺、虹膜炎、角膜炎、角膜結膜炎、瞳孔縮小、瞳孔放大、夜盲症、眼肌麻痺、視神經萎縮、視乳頭水腫、嗅覺反常、上眼瞼下垂，葡萄膜炎
生殖泌尿系統 – 常見：性冷感、陽痿、頻尿、尿失禁；不常見：射精異常、蛋白尿、停經、痛經、排尿困難、血尿、腎結石、白帶、月經過多、血崩、腎炎、寡尿、尿滯留、尿異常；罕見：急性腎衰竭、龜頭炎、膀胱腫瘤、子宮頸炎、性交疼痛、附睪炎、女性泌乳、腎絲球炎、卵巢障礙、腎盂腎炎

性別與種族之比較【依文獻刊載】

Pregabalin的整體不良反應在男女皆類似。沒有充分的資料支持不良經驗報告按種族分佈的陳述。

6.2上市以後的經驗【依文獻記載】

pregabalin獲准上市使用後已確認下列不良反應。由於這些反應是由大小不確定的群體通報的，因此無法可靠地估計其發生頻率或者確定它們與藥品暴露的因果關係。
神經系統障礙 – 頭痛
胃腸障礙 – 噁心、腹瀉
生殖系統與乳房障礙 – 女樣男乳、乳房變大
皮膚及皮下組織障礙 – 類天疱瘡
上市後報告有併用pregabalin和鴉片類藥物或其他CNS抑制劑，或使用於有潛在呼吸障礙的病人，發生生命威脅或致死性呼吸抑制的報導。
此外，當pregabalin與有可能造成便秘的藥物，例如：鴉片鎮痛劑併用時，在上市後有與降低下胃腸道功能相關的事件報導 (例如：腸道阻塞、迴腸麻痺、便秘)。

7.藥品交互作用【【依文獻刊載】

因為pregabalin主要以原型由尿液排除，其在人體內的代謝微乎其微(低於2%的劑量以代謝產物的形式在尿液中出現)，也不會與血漿蛋白結合，所以它的藥動學不太會被其他藥物經由代謝交互作用或蛋白質結合置換影響。體外或體內試驗顯示，pregabalin不可能涉及顯著的藥動學藥品交互作用。具體的說，pregabalin與下列抗癲癇藥物不會發生藥動學交互作用：carbamazepine、valproic acid、lamotrigine、phenytoin、phenobarbital與topiramate。預計pregabalin與常用抗癲癇藥物之間也不會發生重要的藥動學交互作用[見臨床藥理學(12)]。

藥效學【依文獻刊載】

Pregabalin的多次口服劑量是與oxycodone、lorazepam或ethanol同時給藥。當pregabalin與這些藥物同時給藥時，雖然沒有見到藥動學交互作用，卻看到對認知與整體動作功能上的加成效果。
對呼吸沒有臨床上重要的影響。

8.用於特殊族群【依文獻刊載】

8.1 懷孕

風險摘要

針對pregabalin，未在孕婦中進行適當且有良好對照的研究。Pregabalin只有在對孕婦潛在效益大於對胎兒的潛在風險時方可在懷孕期間使用。
不過動物生殖研究顯示，大鼠與兔子在器官形成期間經口接受pregabalin，當pregabalin用量造成血漿曝露量(AUC)大於或等於16倍於人類最高建議劑量(MRD) 600 mg/天的曝露量時，在其後代觀察到胎兒構造異常與其他發育毒性表現的發生率增加，包括骨骼畸形、延遲骨化，以及胎兒體重減少[見資料]。
在一項動物發育研究中，妊娠和泌乳期間接受pregabalin的大鼠所產下的子代身上，觀察到致死性、生長遲緩，以及神經與生殖系統功能損傷。在無影響發育毒性的劑量，大約是MRD之人體曝露量的兩倍。
在適應症提及的族群中，重大先天性缺陷和流產的背景發生風險不明。不過在美國一般大眾中，重大先天性缺陷的背景發生風險為2-4%，臨床上可辨識的懷孕案例而流產則為15-20%。
請告知孕婦可能對胎兒造成的風險。

資料

動物資料
對懷孕的大鼠在整個器官成形期時餵食pregabalin (500、1250或2500 mg/kg)，當劑量大於或等於1250 mg/kg時，由異常加速的骨化作用(頰部與鼻縫早期融合)引起的特定頭顱變化的發生率增加。
而在所有劑量下，骨骼變異與延遲的發生率都增加了。最高劑量組的胎兒體重減輕。在此項研究中，低劑量伴隨的血漿曝露量(AUC)大概是人類在MRD 600 mg/天之曝露量的17倍。對大鼠胚胎-胎兒發育毒性的無作用劑量尚未確立。
對懷孕的兔子在整個器官成形期餵食pregabalin (250、500或1250 mg/kg)，在最高劑量組觀察到胎兒體重減輕與骨骼畸形、內臟變異與骨化遲緩。對兔子發育毒性的無反應劑量(500 mg/kg)伴隨的血漿曝露量大概是人類在MRD 600 mg/天之曝露量的16倍。
在一項對雌大鼠在整個懷孕期與授乳期投與pregabalin (50、100、250、1250或2500 mg/kg)的研究中，劑量大於或等於100 mg/kg時，後代發育減慢，劑量大於或等於250 mg/kg時，後代存活率降低。劑量大於或等於1250 mg/kg時，對後代存活率的影響很明顯，高劑量組的仔鼠死亡率為100%。對後代如同成鼠進行測試時，在大於或等於250 mg/kg的劑量觀察到神經行為異常(聽覺驚嚇反應減弱)，在1250 mg/kg的劑量觀察到生殖能力損害(生育力與產仔數下降)。對大鼠出生前與出生後發育毒性的無反應劑量(50 mg/kg)造成的血漿曝露量大概是人類在MRD之曝露量的2倍。
在大鼠出生前-出生後的研究中，當pregabalin的曝露量大於或等於50倍人類在MRD之平均曝露量($AUC_{(0-24)}$ 123 μg•hr/mL)時，會延長懷孕期並引發難產。

8.2 授乳

風險摘要

曾在授乳中女性的乳汁中偵測到少量pregabalin。一項針對授乳中女性進行的藥物動力學研究，曾偵測到乳汁中pregabalin的平均穩定態濃度為母體血漿濃度的大約76%。由乳汁(假設平均乳汁攝取量為150 mL/kg/日)進入嬰兒體內的平均每日pregabalin劑量估計值為0.31 mg/kg/日；若以mg/kg換算，這相當於母體劑量的大約7%[見資料]。此項研究未評估pregabalin對於乳汁生成的影響，或pregabalin對於哺乳中嬰兒的影響。
依據動物研究推論，哺乳中嬰兒經乳汁而曝露於pregabalin會有導致腫瘤生成的潛在風險[見非臨床毒理學(13.1)]。現有在大於12歲病人中獲得的臨床研究資料，並未針對pregabalin導致腫瘤生成的潛在風險提供明確的結論[見警語及注意事項(5.9)]。由於有導致腫瘤生成的潛在風險，因此不建議於pregabalin治療期間哺餵母乳。

資料

一項針對十名授乳女性(生產至少12週後)進行的藥物動力學研究，評估血漿和乳汁中的pregabalin濃度。Pregabalin 150 mg口服膠囊每12小時給予一次(每日劑量為300 mg)，總共給予四劑。在乳汁中偵測到的pregabalin平均穩定態濃度，是母體血漿濃度的大約76%。由乳汁(假設平均乳汁攝取量為150 mL/kg/日)進入嬰兒體內的平均每日pregabalin劑量估計值為0.31 mg/kg/日；若以mg/kg換算，這相當於母體劑量的大約7%。此項研究未評估pregabalin對於乳汁生成的影響。嬰兒並未食用在用藥期間產出的乳汁，因此並未評估pregabalin對於哺乳中嬰兒的影響。

8.3 具有生育能力的女性和男性

<u>不孕</u>

男性

對精子生成的影響

在一項目的是評估pregabalin對精子特性之影響的隨機分配、雙盲、安慰劑對照不劣性研究中，健康男性受試者曾以最高600 mg之每日劑量接受pregabalin (n=111)或安慰劑(n=109)為期13週的治療(一個完整的精蟲生命週期)，接著為13週的廓清期(停藥期)。Pregabalin組內共有65名受試者(59%)及安慰劑組內有62名受試者(57%)被納入按計畫書(PP)族群中。這些受試者使用試驗藥物至少8週、有適當的精子採集時機，而且沒有任何重大的計畫書違反情事。在這些受試者中，pregabalin組內約有9% (6/65)病人在第26週時的平均精子濃度相較於基線之下降量(主要評估指標)大於或等於50%，而安慰劑組內則有3% (2/62)。Pregabalin與安慰劑之間的差異，落在20%的預設不劣性邊界內。相較於安慰劑，pregabalin對於精蟲型態、精蟲移動力、血清FSH或血清睪固酮濃度並無不良反應。在精子濃度相較於基線的降幅大於或等於50%的PP族群受試者中，於額外的3個月停藥期後，任何受影響受試者的精子濃度降幅都不再大於或等於50%。不過，在一名受試者中，後續精液分析顯示停藥9和12個月時相較於基線的降幅大於或等於50%。這些資料的臨床重要性仍不明。

在對雄性大鼠施用pregabalin的動物生育力研究中，曾觀察到對生殖及發育造成的不良影響[見非臨床毒理學(13.1)]。

8.4 兒童使用

Pregabalin用於兒童病人的安全性與療效尚未確立。

<u>纖維肌痛</u>

一項在107位纖維肌痛的兒童病人(年齡介於12至17歲)以安慰劑為對照組的15周臨床試驗，其Pregabalin的總劑量為每日75至450毫克。第15周時，相較於基線的主要療效指標變化顯示，接受pregabalin治療的病人與接受安慰劑治療的病人相比，其在平均疼痛強度(11點數字評分法：11-points numeric rating scale)數值改善較多，但未達統計顯著意義。在臨床試驗中最常觀察到的不良反應包括暈眩、噁心、頭痛、體重增加與疲倦，而於纖維肌痛的青少年病人所觀察到的整體安全性表現與成人相似。

<u>幼齡動物資料</u>

在對年輕大鼠從出生後早期(出生後第7天)直到性成熟持續餵食pregabalin (50-500 mg/kg)的研究中，在量大於或等於50 mg/kg時觀察到神經行為異常(學習與記憶不足、運動活性改變、聽覺驚嚇反應減弱與成癮)與生殖能力受損(雌鼠與雄鼠的性成熟延緩與生育力減少)。停止給藥以後，聽覺驚嚇反應的神經行為變化在大於或等於250 mg/kg組仍持續，運動活性和水迷宮學習表現的變化在大於或等於500 mg/kg組仍持續，因此代表長期效應。對年幼大鼠神經發育毒性與生殖損害的低效應劑量(50 mg/kg)伴隨的pregabalin血漿曝露量(AUC)大概等於人類在最高建議劑量600 mg/天之曝露量。無作用劑量尚未確立。

8.5 老年人使用

在pregabalin治療糖尿病神經病引起的神經痛的對照性臨床試驗中，有246位病人為65-74歲，有73位病人是75歲或以上。

在pregabalin治療帶狀疱疹後神經痛的對照性臨床試驗中，有282名病人的年齡是65-74歲，379名病人的年齡在75歲以上。

在pregabalin治療癲癇的對照性臨床試驗中，只有10名病人的年齡是65-74歲，2名病人的年齡在75歲以上。在這些病人與年輕的病人之間，並未觀察到安全性與療效的總體差異。

在pregabalin治療纖維肌痛的對照性臨床試驗中，有106名病人的年齡是65歲或以上，雖然這兩個年紀族群的不良反應相似，但在65歲或以上病人，下列神經方面的不良反應較常見：頭暈、視覺模糊、平衡失調、震顫、意識混淆、協調異常與昏睡。

已知pregabalin實質上由腎臟排除，腎功能不全病人發生pregabalin毒性反應的風險比較大。

Pregabalin主要經由腎排除排出體外，因此用於腎功能不全的老年病人應調整劑量[見用法用量(2.7)]。

8.6 腎功能損傷

Pregabalin主要經由腎臟排除，因此用於腎功能損傷的成人病人時建議調整劑量[見用法用量(2.7)和臨床藥理學(12.3)]。目前尚未針對腎功能不全兒童病人使用pregabalin進行研究。

9 藥物濫用與依賴性【依文獻刊載】

未確知pregabalin在與藥物濫用有關的受體部位有無活性。如同任何一種有中樞神經系統活性的藥物一樣，醫師應小心評估病人有無藥物濫用的病史，並觀察他們有無誤用或濫用pregabalin的徵兆(例如產生耐藥性、劑量提高、覓藥行為)。

9.1 濫用

在一項針對鎮靜/安眠藥(包括酒精)使用者(N=15)進行的研究中，pregabalin (450 mg單一劑量)在「藥效良好」、「快感(high)」與「喜好(liking)」項目中被做出與diazepam (30 mg單一劑量)"相似"的主觀評價。在病人超過5500名的對照性臨床試驗中，有4%接受pregabalin治療的病人與1%接受安慰劑治療的病人將欣快感通報為不良反應，然而在某些被研究的病人群，此種通報率比較高，從1%至12%。

9.2 依賴性

在臨床試驗中，突然或快速停用pregabalin之後，有些病人報告出現包括失眠、噁心、頭痛或腹瀉等症狀[見警語及注意事項(5.6)]，表示有生理依賴性。在上市後經驗中，除了已經報導的症狀外，亦有些個案有焦慮與多汗的現象。

10 過量【依文獻刊載】

<u>人類急性中毒的徵候、症狀與實驗室檢驗發現</u>

在上市後的經驗中，pregabalin過量服用的最常通報不良事件包括意識下降、憂鬱/焦慮、意識混亂狀態、躁動和不寧。也有癲癇和心臟傳導阻滯的報導。

單用pregabalin過量和併用其他CNS抑制劑均曾通報發生死亡。

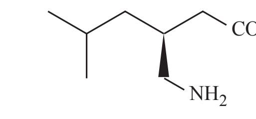
<u>過量的治療與處置</u>

Pregabalin過量沒有特定的解毒劑。需要的話，可以催吐或洗胃，試圖排除尚未吸收的藥物；應遵循一般預防措施，使呼吸道保持暢通。對病人的一般支持性照護包括監測生命徵象，以及觀察病人的臨床狀態。應聯絡合格的毒藥物防治諮詢中心，取得處置pregabalin過量的最新資訊。

Pregabalin可經由血液透析排除。標準血液透析程序可顯著清除pregabalin (4小時約清除50%)。

11 藥物性質【依文獻刊載】

Pregabalin的化學名為(S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid，分子式是$C_8H_{17}NO_2$，分子量159.23。pregabalin的化學結構式如下：



Pregabalin是白色至灰白色結晶固體，pK_{a1}為4.2， pK_{a2}為10.6，易溶於水、鹼性與酸性水溶液。

pH 7.4時分配係數(正辛醇/0.05M磷酸鹽緩衝液)的對數值是-1.35。

75mg膠囊外觀cap為暗橘紅色不透明，上面印有"STD"藍色字樣，body為白色不透明，上面印有"LGB"及"571"藍色字樣。

150mg膠囊外觀cap為白色不透明，上面印有"STD"藍色字樣，body為白色不透明，上面印有"LGB"及"572"藍色字樣。

12 臨床藥理學【依文獻刊載】

12.1 作用機制

Pregabalin以高親和力與中樞神經系統組織中的alpha$_2$-delta部位結合(電位閘控型鈣離子通道的輔助單元)。雖然pregabalin的作用機制尚未完全闡明，但是用基因修改的小鼠以及化學結構與pregabalin有關的化合物(例如gabapentin)進行動物模型實驗的結果顯示，與alpha$_2$-delta子單元結合可能涉及pregabalin的止痛與抗癲癇作用。在神經受損的動物模型實驗中，pregabalin已證實可降低脊髓中具鈣離子依賴性的致痛神經傳導物質釋出作用，可能的作用方式為阻斷含有alpha$_2$-delta子單元之鈣離子通道的流通性及(或)降低鈣離子流量。從其它的神經受損與持續性疼痛動物模型實驗中所獲得的證據顯示，pregabalin可能也會透過與源自腦幹的下行正腎上腺素激性通路及血清素激性通路發生交互作用(此作用可調節脊髓中的疼痛傳導)的方式產生止痛的作用。

Pregabalin雖然是抑制性神經傳導物質gamma-aminobutyric acid (GABA)的結構衍生物，卻不會與$GABA_A$、$GABA_B$或benzodiazepine受體直接結合，不會加強組織培養神經元細胞的$GABA_A$反應，不會改變大鼠腦中GABA濃度，對GABA吸收(uptake)或降解亦無急性作用。然而，在培養的神經元中，長期使用pregabalin會增加GABA轉運蛋白的密度，也會增加功能性GABA轉運的速率。Pregabalin不會阻斷鈉離子通道，對鴉片受體沒有活性，不會改變環氧酶(cyclooxygenase)酵素活性。它對血清素(serotonin)受體與多巴胺(dopamine)受體沒有活性，不會抑制多巴胺、血清素或正腎上腺素(noradrenaline)再吸收。

12.3 藥動學【依文獻刊載】

Pregabalin口服給藥後吸收良好，大部分經由腎臟排除，排除半衰期約6小時。

<u>吸收與分佈</u>

空腹狀態下口服pregabalin膠囊後，在1.5小時之內達到最高血漿濃度(C_{max})。

Pregabalin的生體可用率≥90%，而且與劑量無關。投與單一劑量(25-300 mg)與多劑量(75-900 mg/天)之後，最高血漿濃度(C_{max})與血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)以線性方式增加。重複給藥之後，穩定狀態在24至48小時之內達到。多劑量藥動學可以從單一劑量的資料預測。

與食物併服時，pregabalin的吸收速率減慢，以致C_{max}降低約25-30%，T_{max}增加約3小時。然而，pregabalin與食物併服對pregabalin的總吸收量並無臨床相關影響，因此pregabalin可以空腹服用，亦可與食物併服。

Pregabalin不與血漿蛋白質結合。口服給藥後，pregabalin的擬似分佈體積約0.5 L/kg。

Pregabalin是系統L轉運體的受質，這種轉運體負責運送大的胺基酸越過血腦屏障。雖然沒有人體的資料，但已證實pregabalin能通過小鼠、大鼠與猴子的血腦屏障。此外，也證實pregabalin能通過大鼠的胎盤，存在於授乳大鼠的乳汁中。

<u>代謝與排除</u>

Pregabalin在人體進行的代謝微乎其微。投與具有放射線標記的pregabalin後，大約90%的投與劑量以pregabalin原型在尿液中回收。在尿液中發現的pregabalinN-甲基化衍生物(pregabalin的主要代謝產物)約佔投與劑量的0.9%。在臨床前試驗中，pregabalin (S-鏡像異構物)在小鼠、大鼠、兔子或猴子體內不會進行消旋作用成為R-鏡像異構物。

Pregabalin主要經由腎臟排除以原型從體循環排出，其在腎功能正常者的平均排除半衰期是6.3小時。

據估計其在年輕健康人的平均腎清除率為67.0-80.9 mL/min。

因為pregabalin不與血漿蛋白質結合，此清除率顯示此藥會經腎小管再吸收。

Pregabalin排除幾乎與肌酸酐清除率(CLcr)成正比[見用法用量(2.7)]。

用於特殊族群的藥動學【依文獻刊載】

<u>種族</u>

對各種族群進行的臨床試驗的族群藥動學分析顯示，種族(白人、黑人、拉丁美洲裔)對pregabalin藥動學的影響並不明顯。

<u>性別</u>

臨床試驗的族群藥動學分析顯示，每日劑量與pregabalin藥品暴露量之間的關係在不同性別間相似。

<u>腎功能不全與血液透析</u>

Pregabalin清除率幾乎與肌酸酐清除率(CLcr)成正比。腎功能不全的病人需要減低劑量。血液透析能有效地從血漿排除pregabalin。經過4小時血液透析治療之後，pregabalin的血漿濃度降低約50%。接受血液透析的病人必須調整劑量[見用法用量(2.7)]。

<u>老年人</u>

Pregabalin口服清除率隨年齡增長而降低。這種pregabalin口服清除率降低與年齡相關的肌酸酐清除率降低一致。有年齡相關性腎功能不全的病人，可能必須減低pregabalin的劑量[見用法用量(2.7)]。

<u>小兒藥動學</u>

在12歲以上的兒童族群中，其接受任何劑量之pregabalin時，pregabalin的全身暴露與成人相似。[見兒童使用(8.4)]。

<u>藥品交互作用</u>【依文獻刊載】

體外試驗

一般而言，pregabalin在臨床試驗所達濃度的10倍濃度時，不會抑制人類CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、及CYP3A4酵素系統。體外藥品交互作用研究證明pregabalin不會誘導CYP1A2或CYP3A4活性。因此，預計同時投予之CYP1A2受質(例如theophylline、caffeine)或CYP 3A4受質(例如midazolam、testosterone)的代謝不會增加。

體內試驗

本節描述的藥品交互作用研究係以健康成人與多種病人族群為試驗對象。

<u>**Gabapentin**</u>

Pregabalin與gabapentin的藥動學交互作用研究，是在對12名健康人同時投與一次pregabalin 100 mg和gabapentin 300 mg的劑量，以及對18名健康人投與多次pregabalin 200 mg 8小時一次與gabapentin 400 mg 8小時一次的劑量後進行的。

單次或多次併用後，gabapentin的藥動學不受同時投予pregabalin影響。

Pregabalin的吸收量不受同時投與gabapentin影響，然而吸收速率會小幅降低。

<u>口服避孕藥</u>

對健康人同時投與pregabalin (200 mg每天三次)對norethindrone/ethinyl estradiol(1 mg/35 μg)的穩定狀態藥動學沒有影響。

<u>**Lorazepam**</u>

對健康人投與多次pregabalin劑量(300 mg每天二次)對lorazepam單一劑量藥動學的速率與程度沒有影響，投與單一劑量的lorazepam (1 mg)對pregabalin的穩定狀態藥動學沒有影響。

<u>**Oxycodone**</u>

對健康人投與多次pregabalin劑量(300 mg每天二次)對oxycodone單一劑量藥動學的速率與程度沒有影響，投與oxycodone單一劑量(10 mg)對pregabalin的穩定狀態藥動學沒有影響。

<u>**Ethanol**</u>

對健康人投與多次pregabalin劑量(300 mg每天二次)對ethanol單一劑量藥動學的速率與程度沒有影響，投與單一劑量的ethanol (0.7 g/kg)對pregabalin的穩定狀態藥動學沒有影響。

<u>**Phenytoin、carbamazepine、valproic acid與lamotrigine**</u>

Phenytoin、carbamazepine與carbamazepine 10,11 epoxide、valproic acid、與lamotrigine的穩定狀態谷底濃度不受同時投與pregabalin (200 mg每天三次)影響。

對接受pregabalin與多種併用藥物治療的病人進行的族群藥動學分析顯示下列結果：

治療類別	研究的特定併用藥物
併用藥物對pregabalin的藥動學沒有影響	
降血糖劑	Glyburide, insulin, metformin
利尿劑	Furosemide
抗癲癇藥物	Tiagabine
併用藥物對pregabalin的藥動學沒有影響，pregabalin對併用藥物的藥動學亦無影響	
抗癲癇藥物	Carbamazepine, lamotrigine, phenobarbital, phenytoin, topiramate,valproic acid

13 非臨床毒理學【依文獻刊載】

13.1 致癌性、致突變性、損害生育力

<u>致癌性</u>

兩種小鼠(B6C3F1與CD-1)接受添加在食物中的pregabalin (200、1000或5000mg/kg)兩年後，其惡性血管腫瘤(血管肉瘤)的發生率有劑量依賴性增加的現象。

接受最低劑量而血管肉瘤增加的小鼠，其血漿pregabalin曝露量(AUC)大概等於人類在最高建議劑量(MRD) 600 mg/天之曝露量。在小鼠誘導血管腫瘤的無效應劑量尚未確立。兩項以Wistar大鼠進行的研究在食物中添加pregabalin餵食大鼠兩年(劑量：雄鼠50、150或450 mg/kg，雌鼠100、300或900 mg/kg)，並未觀察到致癌性的證據，雄鼠與雌鼠之pregabalin曝露量大約分別是人類在最高建議劑量時曝露量的14倍與24倍。

<u>致突變性</u>

Pregabalin在細菌或哺乳動物細胞體外試驗中沒有致突變性，在體外與活體內的哺乳細胞系統中不會使染色體斷裂，在小鼠或大鼠肝細胞中也不會誘導非預定DNA合成。

<u>損害生育力</u>

在生育力研究中，雄大鼠在與未接受治療的雌大鼠交配之前與交配期間先服食pregabalin (50至2500 mg/kg)，結果觀察到一些不良生殖與發育反應。這些反應包括精子的數目與活動力減少，精子異常增多，受精力減退，著床前胚胎流失增多，產仔數減少，胎兒體重減輕，胎兒異常發生率增加。對精子與生育力參數的影響在為期3-4個月的研究中是可逆的。在這些研究中對雄大鼠生育毒性的無效應劑量(100 mg/kg)伴隨的pregabalin血漿曝露量(AUC)約為人類在最高建議劑量(MRD) 600 mg/天時曝露量的3倍。

此外，在為期四週或更久的一般毒性研究中，在曝露於pregabalin (500至1250mg/kg)的雄大鼠觀察到對生殖器官(睪丸、副睪)組織學的不良反應。對雄大鼠生殖器官組織學的無效應劑量(250 mg/kg)伴隨的pregabalin血漿曝露量(AUC)約為人類在MRD時曝露量的8倍。

在一項生育力研究中，雌大鼠在交配之前、交配期間與懷孕初期服食pregabalin(500、1250或2500 mg/kg)，結果在所有的劑量組都觀察到動情週期混亂與至交配日數增加，最高劑量組還出現胚胎致死作用。這個研究的低劑量造成的血漿曝露量約為人類MRD時曝露量的9倍。對雌大鼠生殖毒性的無效應劑量尚未確立。

13.2 動物毒理學及/或藥理學【依文獻刊載】

<u>皮膚病</u>

在大鼠與猴子的多劑量毒理學研究中都觀察到從紅斑至壞死不等的皮膚病灶。

這些皮膚病灶的病因不明。在人體最高建議量(MRD) 600 mg/天時，皮膚病灶的安全性範圍是兩倍。牽涉壞死的較嚴重皮膚病與pregabalin曝露量(以血漿AUC表示)約與人類接受MRD之曝露量的3至8倍相關。臨床試驗未觀察到皮膚病灶的發生率增加。

<u>眼病灶</u>

在兩項以Wistar大鼠進行的終身致癌性研究中觀察到眼病灶(特徵為視網膜萎縮[包括喪失光受體細胞]及/或角膜發炎/礦化作用)。這些發現見於血漿pregabalin曝露量(AUC) ≥2倍人類接受最高建議劑量600 mg/天達到之曝露量。對眼病灶的無效應劑量尚未確立。在治療一年的猴子或兩種小鼠的終身致癌性研究中未觀察到類似的病灶。

14 臨床研究【依文獻刊載】

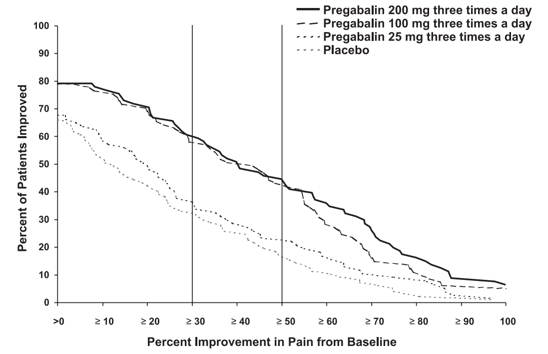
14.1 因糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛

Pregabalin治療因糖尿病周邊神經病變引起的神經性疼痛之最高建議劑量療效在三項每天使用三次的雙盲、安慰劑對照、多中心研究得到證實，其中有兩項研究探討最高建議劑量。這些研究招收患有第一型或第二型糖尿病，而且有疼痛的遠端對稱性感覺運動多發性神經病變(distal symmetric sensorimotor polyneuropathy)的診斷長達1至5年的病人。總共89%病人完成研究DPN1與DPN2。病人的最小平均基線疼痛分數在從0分(無疼痛)至10分(最痛)的11分數字疼痛評量表上≥4。

橫跨這兩項研究的基線平均疼痛分數從6.1至6.7。需要止痛時，除了pregabalin以外，允許病人最多每天服用4 g acetaminophen。病人每天要將疼痛記錄在日誌裡。

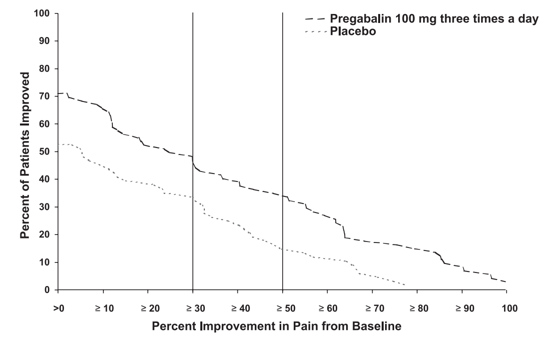
DPN研究1：這個研究為期五週，比較pregabalin 25、100或200 mg每天三次與安慰劑。以pregabalin 100與200 mg每天三次治療在統計學上顯著改善了終點平均疼痛分數，而且提高了疼痛分數比基線至少減少50%的病人比例。沒有200 mg每天三次對疼痛分數的效果比100 mg每天三次好的證據，但是有劑量相關的不良反應的證據[見不良反應(6.1)]。就疼痛從基線至研究終點改善的程度範圍來說，圖1顯示達到各種改善程度的病人比率，此圖為累進式，因此舉例而言，比基線改善50%的病人也包含在改善程度低於50%的各層級中。未完成研究的病人被視為0%改善。有些病人早在第1週疼痛就減輕了，療效持續整個研究期。

圖1：達到各種止痛程度的病人–DPN研究1



DPN研究2：此項研究為期8週，比較pregabalin 100 mg每天三次與安慰劑的效果。以pregabalin 100 mg每天三次治療在統計學上顯著改善了終點平均疼痛分數，而且提高了疼痛分數比基線至少減少50%的病人比例。就疼痛強度從基線至研究終點改善的各種程度範圍而論，圖2顯示達到各種改善程度的病人比率，此圖為累進式，因此舉例而言，比基線改善50%的病人也包含在改善程度低於50%的各層級中。未完成研究的病人被視為0%改善。有些病人早在第1週疼痛就減輕了，療效持續整個研究期。

圖2：達到各種止痛程度的病人–DPN研究2

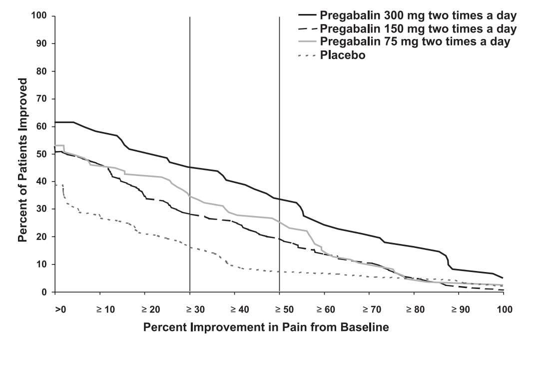


14.2 帶狀疱疹後神經痛

Pregabalin治療帶狀疱疹後神經痛的療效已在三項雙盲安慰劑對照多中心研究被探討。這些研究招收帶狀疱疹痊癒後神經痛持續至少3個月，而且最小基線疼痛分數在從0分(無疼痛)至10分(最痛)的11分數字疼痛評量表上≥4的病人。百分之七十三的病人完成了研究。橫跨這兩項研究的基線平均疼痛分數從6至7。需要止痛時，除了pregabalin以外，允許病人最多每天服用4 g acetaminophen。病人每天要將疼痛記錄在日誌裡。

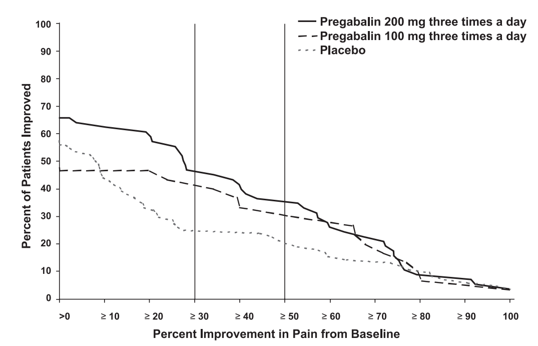
PHN研究1：這個研究為期13週，比較pregabalin 75、150或300 mg每天二次與安慰劑的療效。肌酸酐清除率(CLcr)介於30至60 mL/min之間的病人隨機接受75 mg、150 mg或安慰劑每天二次。肌酸酐清除率大於60 mL/min的病人，隨機接受75 mg、150 mg、300 mg或安慰劑每天二次。在肌酸酐清除率大於60 mL/min的病人中，各種pregabalin劑量的治療都在統計學上顯著改善了終點疼痛分數，而且提高了疼痛分數比基線至少減少50%的病人比例。即使根據腎功能而有給藥的差異，肌酸酐清除率介於30至60 mL/min之間的病人，耐受性仍比肌酸酐清除率大於60 mL/min的病人差，此點可由因不良反應停藥的比率較高得到證實。就疼痛從基線至研究終點改善的程度範圍而論，圖3顯示達到各種改善程度的病人比率，此圖為累進式，因此舉例而言，比基線改善50%的病人也包含在改善程度低於50%的各層級中。未完成研究的病人被視為0%改善。有些病人早在第1週即有疼痛減輕現象，且該現象於整個研究期間持續存在。

圖3：達到各種止痛程度的病人–PHN研究1



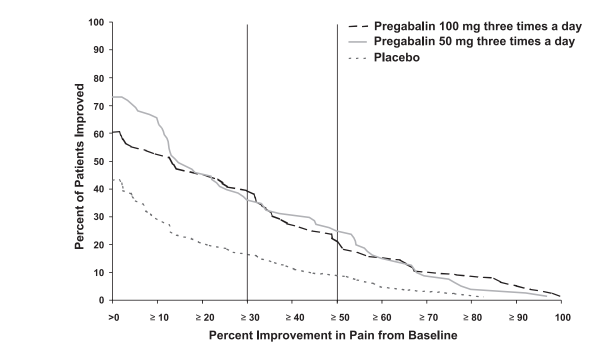
PHN研究2：此項研究為期8週，比較pregabalin 100或200 mg每天三次與安慰劑的效果，劑量係根據肌酸酐清除率分配。肌酸酐清除率(CLcr)介於30至60 mL/min之間的病人，接受100 mg每天三次；肌酸酐清除率大於60 mL/min的病人，接受200 mg每天三次。以pregabalin治療在統計學上顯著改善了終點平均疼痛分數，而且提高了疼痛分數比基線至少減少50%的病人比例。就疼痛從基線至研究終點改善的各種程度範圍來說，圖4顯示達到各種改善程度的病人比率，此圖為累進式，因此舉例而言，比基線改善50%的病人也包含在改善程度低於50%的各層級中。未完成研究的病人被視為0%改善。有些病人早在第1週即有疼痛減輕現象，且該現象於整個研究期間持續存在。

圖4：達到各種止痛程度的病人–PHN研究2



PHN研究3：此項研究為期8週，比較pregabalin 50或100 mg每天三次與安慰劑的效果，分配的劑量與肌酸酐清除率無關。以pregabalin 50及100 mg每天三次治療在統計學上顯著改善了終點平均疼痛分數，而且提高了疼痛分數比基線至少減少50%的病人比例。肌酸酐清除率介於30至60 mL/min之間的病人，耐受性比肌酸酐清除率大於60 mL/min的病人差，此點可由因不良反應停藥的比率較高得到證實。就疼痛從基線至研究終點改善的各種程度範圍而論，圖5顯示達到各種改善程度的病人比率，此圖為累進式，因此舉例而言，比基線改善50%的病人也包含在改善程度低於50%的各層級中。未完成研究的病人被視為0%改善。有些病人早在第1週即有疼痛減輕現象，且該現象於整個研究期間持續存在。

圖5：達到各種止痛程度的病人–PHN研究3



14.3 成人局部癲癇發作的輔助治療

Pregabalin治療成人局部癲癇發作輔助治療的效果已在三項針對成人病人進行的12週隨機、雙盲、安慰劑對照多中心研究確立。這些研究招收有局部癲癇發作(有無次發性全身性發作不拘)，而且用一至三種抗癲癇藥物(AED)仍不能充分控制病情的病人。服用gabapentin的病人必須在進入基線前一週停止gabapentin治療。在8週基線期間，病人必須至少有六次局部癲癇發作，無發作期不超過4週。在這三項研究中，癲癇平均持續25年，平均與中位基線癲癇發作頻率分別是每個月22.5與10次。約有半數病人在基線時服用兩種AEDs。有80%接受pregabalin治療的病人完成研究的雙盲期。

表8按照劑量組別列出基線癲癇發作比率中位數與癲癇發作頻率減少的中位百分比。

表8：對照性輔助治療癲癇研究中的癲癇發作反應

Pregabalin 每日劑量	用法	N	基線發作頻率/月	相較於基線的中位數變化%	P值，與安慰劑相比
研究 E1					
安慰劑	BID	100	9.5	0	
50 mg/天	BID	88	10.3	-9	0.4230
150 mg/天	BID	86	8.8	-35	0.0001
300 mg/天	BID	90	9.8	-37	0.0001
600 mg/天	BID	89	9.0	-51	0.0001
研究 E2					
安慰劑	TID	96	9.3	1	
150 mg/天	TID	99	11.5	-17	0.0007
600 mg/天	TID	92	12.3	-43	0.0001
研究 E3					
安慰劑	BID/TID	98	11	-1	
600 mg/天	BID	103	9.5	-36	0.0001
600 mg/天	TID	111	10	-48	0.0001

第一項研究(E1)證明pregabalin在每日總劑量150與600 mg/天之間的劑量反應關係，50 mg/天的劑量無療效。在第一項研究(E1)，將各種每日劑量分成二等分給藥(每天二次)。在第二項研究(E2)，將各種每日劑量分成三等分給藥(每天三次)。在研究E3中，相同的每日總劑量分成二等分給其中一組(每日二次)與分成三等分(每天三次)給另外一組。雖然在研究E3中數字上每天三次組的效果比每天二次組好，不過這個差異很小，在統計上也不顯著。

次要評估指標包括反應率(局部癲癇發作頻率比基線減少≥50%的病人比例)。下圖按照劑量組別顯示研究E1與E3的反應者比率。

圖6 輔助治療(add-on)癲癇研究的反應者比率

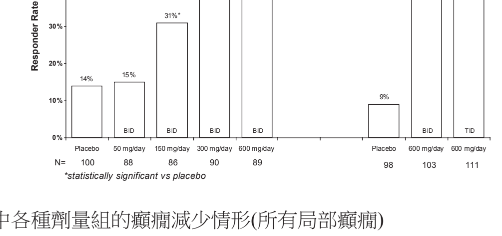
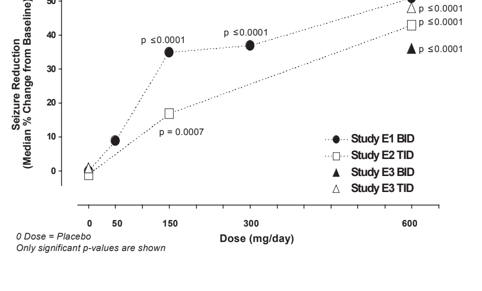


圖7 研究E1、E2與 E3中各種劑量組的癲癇減少情形(所有局部癲癇)



Pregabalin抗癲癇效果在子集合評估顯示，年齡、性別或種族不會造成在臨床上重要的療效差別。

14.4 纖維肌痛

Pregabalin對纖維肌痛的治療效果已在一項14週、雙盲、安慰劑對照性多中心研究(F1)及一項為期6個月的隨機分組停藥研究(F2)中獲得確立。研究F1與F2都是收錄依據美國風濕病學會(ACR)的標準(有3個月的廣泛性疼痛病史，並且在18個特定壓痛點部位中有至少11個部位出現疼痛反應)確定診斷的纖維肌痛病人。這些研究都顯示疼痛症狀可獲得減輕(依據視覺類比量表VAS的評估結果)。此外，病人整體評估(PGIC)與纖維肌痛影響問卷(FIQ)的評估結果也顯示病情有所改善。

研究F1：這項為期14週的研究係針對每日總劑量為300毫克、450毫克及600毫克的pregabalin和安慰劑進行比較。所收錄的病人在11分疼痛量表中的最低平均基礎疼痛分數為大於或等於4，在100毫米疼痛視覺類比量表(VAS)中的評分為大於或等於40毫米。這項試驗中的基礎平均疼痛分數為6.7。在最初的1週導入期間對安慰劑產生療效反應的受試者並未被隨機分組進入後續的研究階段。在隨機分組後進入pregabalin治療組的病人共有64%完成研究。並無任何證據顯示每日600毫克的劑量對疼痛分數的影響大於每日450毫克的劑量，但有證據顯示有些不良反應具有劑量依賴性[參見不良反應(6.1)]。有部份病人及早在第1週便出現疼痛症狀減輕的現象，並且一直持續到研究結束。這些結果皆列於圖8及表9。

研究終點相較於基礎期的疼痛強度改善程度不盡相同，圖8所示即為達到該改善程度的病人比例。此圖的數據為累加數據。未完成研究之病人的改善程度皆視為0%。有部份病人及早在第1週便出現疼痛症狀減輕的現象，並且一直持續到研究結束。

圖8：達到不同疼痛緩解程度的病人比例–纖維肌痛研究F1

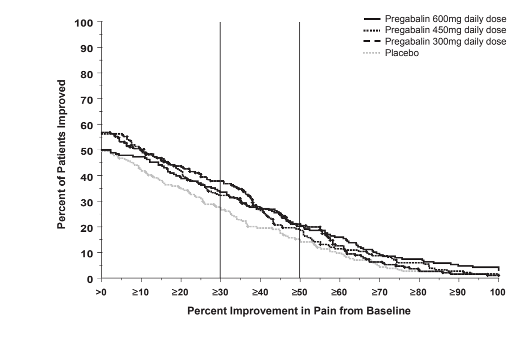


表9：纖維肌痛研究F1中的病人整體療效反應

病人整體變化評估		
治療組(毫克/天)	達到任一改善程度的病人比例(%)	95% CI
安慰劑	47.6	(40.0, 55.2)
PGB 300	68.1	(60.9, 75.3)
PGB 450	77.8	(71.5, 84.0)
PGB 600	66.1	(59.1, 73.1)
PGB = Pregabalin		

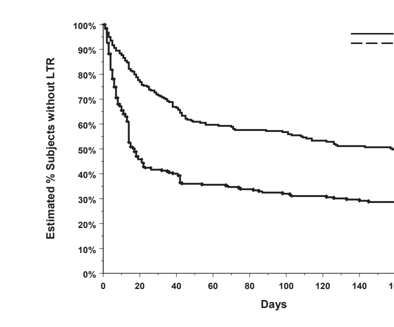
研究F2：這項隨機分組停藥研究係針對pregabalin與安慰劑進行比較。病人都在一段為期6週的開放治療劑量調整最佳化期間將每日總劑量調整至300毫克、450毫克或600毫克。病人如果兼有下列兩種現象，即視為產生治療反應者：1)疼痛症狀減輕至少50% (VAS量表)，且2)在PGIC量表上對其整體改善程度的評價為「改善很多」或「改善極多」。然後將對治療產生反應的病人隨機分組，並於雙盲治療期中分別接受於開放治療期中所達到之劑量或安慰劑的治療。病人在隨機分組後接受最長達6個月的治療。療效的評估依據為治療反應開始減弱的時間，其定義為1)在雙盲階段的連續兩次回診中，和開放性基礎期相比較的疼痛症狀減輕程度都低於30% (VAS量表)，或是2)纖維肌痛症狀出現惡化的現象，因此須改用不同的治療方式。在為期6週的開放治療期間，有54%的病人可調整至有效且可耐受的pregabalin劑量。在進入隨機分組治療期並維持接受pregabalin治療的病人中，有38%完成26週的治療，在接受安慰劑治療的病人中則有19%。

將疼痛症狀復發及因不良事件而停藥都視為治療反應減弱(LTR)時的評估結果顯示，和安慰劑相比較，使用pregabalin治療會延緩出現治療反應減弱現象的時間。使用pregabalin治療的受試者有53%持續使用研究藥物並維持治療反應至研究的第26週，在使用安慰劑治療的病人中則有33%。使用pregabalin治療也會延緩以FIQ為評估基礎之治療反應出現減弱現象的時間[1]，並且會延緩利用PGIC進行評估之病人狀態整體評估出現改善程度降低現象的時間[2]。

[1] 到FIQ評估結果惡化之時間的定義為各個子量表的評分較雙盲基礎期升高1分，且FIQ總分較雙盲基礎期的評估結果升高5分的時間。

[2] PGIC改善不足之時間的定義為PGIC評估結果顯示改善程度低於「改善很多」的時間。

圖9：治療反應減弱的時間，纖維肌痛研究F2 (Kaplan-Meier分析)



14.5 脊髓損傷所引起的神經性疼痛

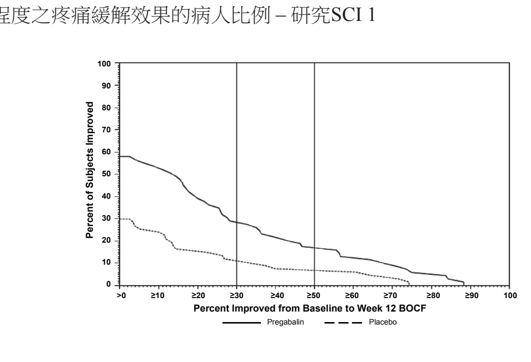
Pregabalin對脊髓損傷所引起之神經性疼痛的治療效果已在兩項雙盲、安慰劑對照性多中心研究中獲得確立。研究所收錄的都是因脊髓損傷而引發神經性疼痛，且症狀持續不退至少3個月，或症狀反反復復至少6個月的病人。共有63%的病人完成研究1，並有84%的病人完成研究2。在從0分(無疼痛)至10分(最痛)的11分數字疼痛量表上，病人的最小平均基線疼痛分數為≥4。綜合兩項研究的基線平均疼痛分數的範圍為6.5至6.7分。

病人允許使用鴉片類鎮痛劑、非鴉片類鎮痛劑、抗癲癇藥物、肌肉鬆弛劑及抗憂鬱藥物，只要所使用之藥物的劑量在篩檢前已維持穩定30天即可。病人在研究期間允許使用acetaminophen及非類固醇抗發炎藥。

研究SCI 1：這項12週、隨機、雙盲、平行分組、多中心、彈性劑量(150-600毫克/天)研究係針對pregabalin與安慰劑進行比較。這項12週研究可分成一個為期3週的劑量調整期，以及一個為期9週的劑量維持期。

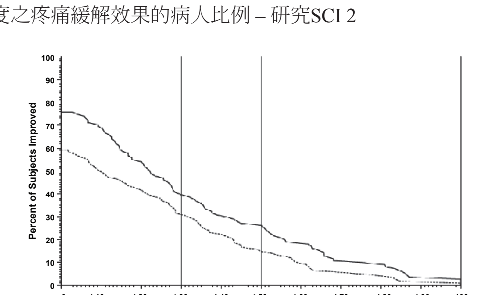
使用pregabalin 150-600毫克/天治療在統計學上明顯改善了終點每週平均疼痛分數，並且提高了疼痛分數較基線值降低至少30%及50%的病人比例。自基線至第12週達到不同程度之疼痛緩解效果的病人比例如圖10所示。有些病人在第1週就達到疼痛減輕的效果，且療效可維持整個研究期間。

圖10：達到不同程度之疼痛緩解效果的病人比例 – 研究SCI 1



研究SCI 2：這項16週、隨機、雙盲、安慰劑對照性、平行分組、多中心、彈性劑量(150-600毫克/天，每次增量為150毫克)研究係針對pregabalin與安慰劑比較其療效、安全性與耐受性。這項16週研究可分成一個為期4週的劑量調整期，以及一個為期12週的劑量維持期。使用pregabalin治療在統計學上明顯改善了終點每週平均疼痛分數，並且提高了疼痛分數較基線值降低至少30%及50%的病人比例。自基線至第16週達到不同程度之疼痛緩解效果的病人比例如圖11所示。有些病人在第1週就達到疼痛減輕的效果，且療效可維持整個研究期間。

圖11：達到不同程度之疼痛緩解效果的病人比例 – 研究SCI 2



賦形劑內容： 75mg:Gelatin、Sodium Lauryl Sulfate、Titanium Dioxide、New Coccin、Brilliant Blue FCF、Water Purified、Lactose、Corn Starch、Talc

150mg:Gelatin、Titanium Dioxide、Water Purified、Lactose、Corn Starch、Talc

包裝/儲存與處理：

包裝 75 mg: 4-1000粒鋁箔盒裝，4-1000粒塑膠瓶裝。

150 mg: 2-1000粒鋁箔盒裝，2-1000粒塑膠瓶裝。

儲存:於兒童拿不到的地方，25°C (77°F)以下儲存。

PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司 二廠
台南市新營區開元路154號