

R_x – Thuốc kê đơn

APEGLIN 800 MG

(Viên nén bao phim Gabapentin 800 mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

*Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ
Không dùng thuốc quá liều chỉ định
Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng
Để xa tầm tay trẻ em*

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Hoạt chất: Gabapentin..... 800 mg

Tá dược: Copovidon, crospovidon, tinh bột ngô tiền gelatin hóa, magnesi stearat, Opadry Y-1-7000 white (thành phần: hypromellose 5 cp, titan dioxit, macrogol 400), poloxamer.

DẠNG BẢO CHẾ

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả hình thức: Viên nén bao phim màu trắng, hình thuôn dài, lõm hai mặt, có rãnh.

CHỈ ĐỊNH

Động kinh

Gabapentin được chỉ định như một liệu pháp bổ trợ trong điều trị co giật cục bộ có và không có cơn toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

Gabapentin được chỉ định dưới dạng đơn trị liệu trong điều trị co giật cục bộ có và không có cơn toàn thể thứ phát ở người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên.

Điều trị đau thần kinh ngoại biên

Gabapentin được chỉ định trong điều trị đau thần kinh ngoại biên như bệnh đau thần kinh do tiểu đường và đau dây thần kinh sau herpes ở người lớn.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Đối với tất cả các chỉ định, liều chuẩn độ khi bắt đầu điều trị cho người lớn và trẻ em trên 12 tuổi được mô tả ở bảng 1. Hướng dẫn về liều dùng cho trẻ em dưới 12 tuổi được cung cấp trong phần riêng biệt.

Bảng 1

BIỂU ĐỒ LIỀU LƯỢNG – CHUẨN ĐỘ BAN ĐẦU		
Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
300 mg x 1 lần/ngày	300 mg x 2 lần/ngày	300 mg x 3 lần/ngày

Ngưng điều trị bằng gabapentin

Theo thực hành lâm sàng hiện tại, nếu ngưng điều trị bằng gabapentin, khuyến cáo dùng thuốc dần dần trong vòng tối thiểu 1 tuần không phụ thuộc vào chỉ định.

Động kinh

Bệnh động kinh thường cần điều trị lâu dài. Liều dùng do bác sĩ điều trị quyết định dựa trên khả năng dung nạp và hiệu quả của thuốc trên từng cá nhân.

Người lớn và trẻ em trên 12 tuổi

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng khoảng liều có hiệu quả của Gabapentin là 900 - 3600 mg/ngày. Có thể bắt đầu điều trị bằng cách chuẩn độ liều như mô tả ở bảng 1 hoặc dùng thuốc 300 mg, 3 lần/ngày ở ngày đầu tiên. Sau đó, dựa vào đáp ứng của bệnh nhân, có thể tăng liều

thêm 300 mg/ngày mỗi 2-3 ngày cho tới liều tối đa 3600 mg/ngày. Chuẩn độ liều gabapentin chậm hơn có thể thích hợp cho từng bệnh nhân. Thời gian tối thiểu để đạt được liều 1800 mg/ngày là một tuần, để đạt được 2400 mg/ngày là tổng cộng 2 tuần và để đạt được 3600 mg/ngày là tổng cộng 3 tuần.

Liều lên đến 4800 mg / ngày đã được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng ngắn hạn. Tổng liều hàng ngày nên được chia thành ba liều duy nhất, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không quá 12 giờ để ngăn ngừa co giật đột ngột.

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Liều bắt đầu nên nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/kg/ngày và liều hiệu quả đạt được bằng cách chuẩn độ tăng dần trong khoảng thời gian khoảng ba ngày. Liều hiệu quả của gabapentin ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là 25 đến 35 mg/kg/ngày. Liều lên đến 50 mg/kg/ngày đã được dung nạp tốt trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn. Tổng liều hàng ngày nên được chia thành ba liều đơn, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không được quá 12 giờ.

Không cần thiết phải theo dõi nồng độ gabapentin trong huyết tương để tối ưu hóa liệu pháp gabapentin. Hơn nữa, gabapentin có thể được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc chống động kinh khác mà không cần quan tâm đến sự thay đổi nồng độ gabapentin trong huyết tương hoặc nồng độ huyết thanh của các sản phẩm thuốc chống động kinh khác.

Đau thần kinh ngoại biên ở người lớn

Có thể bắt đầu điều trị bằng cách chuẩn độ liều như mô tả ở bảng 1. Ngoài ra, liều khởi đầu là 900 mg/kg chia làm 3 liều nhỏ bằng nhau. Sau đó, dựa vào đáp ứng của bệnh nhân, liều có thể tăng thêm 300 mg/ngày mỗi 2 – 3 ngày và liều có thể được tăng lên tới liều tối đa 3600 mg/ngày. Chuẩn độ liều gabapentin chậm hơn có thể thích hợp cho từng bệnh nhân. Thời gian tối thiểu có thể dùng mức liều 1800 mg/ngày là một tuần, dùng mức liều 2400 mg/ngày là tổng cộng 2 tuần và dùng mức liều 3600 mg/ngày là tổng cộng 3 tuần.

Trong điều trị đau thần kinh ngoại biên như đau thần kinh do tiểu đường và đau dây thần kinh sau herpes, hiệu quả và độ an toàn chưa được kiểm tra trong các nghiên cứu lâm sàng đối với thời gian điều trị kéo dài hơn 5 tháng. Nếu bệnh nhân cần dùng thuốc dài hơn 5 tháng để điều trị đau thần kinh ngoại biên, bác sĩ điều trị cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và xác định nhu cầu điều trị bổ sung.

Hướng dẫn đối với tất cả chỉ định

Ở những bệnh nhân có sức khỏe tổng quát kém, nghĩa là cân nặng thấp, sau cấy ghép nội tạng..., nên chuẩn độ liều chậm hơn, bằng cách sử dụng liều nhỏ hơn hoặc khoảng thời gian giữa các liều dài hơn.

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi)

Bệnh nhân cao tuổi yêu cầu điều chỉnh liều do sự suy giảm chức năng thận theo tuổi. Buồn ngủ, phù ngoại vi và suy nhược có thể thường gặp hơn ở bệnh nhân cao tuổi.

Bệnh nhân suy thận

Nên điều chỉnh liều ở các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận theo mô tả trong bảng 2 và/hoặc những bệnh nhân đang được thẩm phân lọc máu. Liều khuyến cáo ở những bệnh nhân suy thận như sau:

Bảng 2	
Liều dùng gabapentin ở người lớn dựa trên chức năng thận	
Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	Tổng liều hàng ngày ^a (mg/ngày)
≥ 80	900-3600
50-79	600-1800
30-49	300-900
15-29	150 ^b -600
< 15 ^c	150 ^b -300

^a Tổng liều hàng ngày nên được chia thành 3 lần/ngày. Liều được giảm xuống ở các bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin < 79 mL/phút).

^b Liều hàng ngày 150 mg được dùng giống như liều 300 mg cách ngày.

^c Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin < 15 mL/phút, liều hàng ngày nên giảm theo tỷ lệ với độ thanh thải creatinin (nghĩa là, bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 7,5 mL/phút nên dùng mức liều bằng một nửa mức liều mà bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 15 mL/phút sử dụng).

Điều chỉnh liều ở các bệnh nhân đang được thẩm phân lọc máu

Với các bệnh nhân đang được thẩm phân lọc máu mà chưa từng dùng gabapentin, nên dùng liều nạp 300 - 400 mg, sau đó dùng 200 - 300 mg gabapentin sau mỗi 4 giờ thẩm phân lọc máu. Vào ngày không thẩm phân lọc máu, không dùng gabapentin.

Đối với những bệnh nhân suy thận đang được thẩm phân lọc máu, liều duy trì của gabapentin nên dựa trên mức liều khuyến cáo trong bảng 2. Ngoài liều duy trì, một liều 200 - 300 mg sau mỗi 4 giờ thẩm phân lọc máu được khuyến cáo.

Cách dùng

Thuốc dùng đường uống. Gabapentin có thể uống cùng với thức ăn hoặc không và nên nuốt nguyên viên thuốc với đủ nước.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với gabapentin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Ý nghĩ và hành vi tự sát

Ý nghĩ và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh trong một số chỉ định. Một phân tích tổng hợp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy có sự gia tăng nhỏ về ý nghĩ và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này không được biết và dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với gabapentin.

Do đó bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự sát và nên cân nhắc điều trị thích hợp. Bệnh nhân (và những người chăm sóc bệnh nhân) nên được tư vấn y tế nếu xuất hiện các dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự sát.

Sốc phản vệ

Gabapentin có thể gây sốc phản vệ. Các dấu hiệu và triệu chứng trong các trường hợp được báo cáo bao gồm khó thở, sưng môi, cổ họng và lưỡi, và hạ huyết áp cần được điều trị cấp cứu. Bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng gabapentin và tìm kiếm sự chăm sóc y tế ngay lập tức nếu họ gặp các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản vệ.

Viêm tụy cấp

Nếu một bệnh nhân phát triển viêm tụy cấp khi điều trị bằng gabapentin, nên xem xét việc ngừng sử dụng gabapentin.

Co giật

Mặc dù chưa có các bằng chứng về các cơn co giật bùng phát với gabapentin, nhưng việc ngừng đột ngột các thuốc chống co giật ở các bệnh nhân động kinh có thể làm xuất hiện cơn động kinh liên tục (trạng thái động kinh) ở bệnh nhân.

Giống như các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất co giật hoặc bắt đầu các dạng co giật mới khi dùng gabapentin.

Giống như các thuốc chống động kinh khác, việc cố gắng ngừng thuốc chống động kinh dùng đồng thời ở những bệnh nhân khúc xạ đang điều trị bằng nhiều thuốc chống động kinh, để đạt được đơn trị liệu gabapentin có tỷ lệ thành công thấp.

Gabapentin không được coi là có hiệu quả chống lại các cơn co giật toàn thể nguyên phát như động kinh vắng ý thức và có thể làm trầm trọng thêm những cơn co giật này ở một số bệnh nhân. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng gabapentin cho những bệnh nhân bị co giật hỗn hợp kể cả động kinh vắng ý thức.

Điều trị bằng gabapentin có liên quan đến chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng khả năng xảy ra chấn thương do tai nạn (ngã) ở người cao tuổi. Cũng có những báo cáo sau tiếp thị về

mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần. Do đó, bệnh nhân nên thận trọng cho đến khi họ quen với các tác dụng tiềm ẩn của thuốc.

Sử dụng đồng thời với opioid

Những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với opioid nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), như buồn ngủ, an thần và ức chế hô hấp. Bệnh nhân sử dụng đồng thời gabapentin và morphin có thể làm tăng nồng độ gabapentin. Liều gabapentin hoặc opioid nên được giảm một cách thích hợp.

Suy hô hấp

Gabapentin có liên quan đến suy hô hấp nghiêm trọng. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, bệnh hô hấp hoặc thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời thuốc ức chế thần kinh trung ương và người cao tuổi có thể có nguy cơ cao gặp tác dụng không mong muốn nghiêm trọng này. Điều chỉnh liều có thể cần thiết ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Không có nghiên cứu hệ thống nào ở bệnh nhân 65 tuổi trở lên được thực hiện với gabapentin. Trong một nghiên cứu mù đôi ở những bệnh nhân bị đau thần kinh, buồn ngủ, phù ngoại vi và suy nhược xảy ra với một tỷ lệ phần trăm cao hơn ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với những bệnh nhân trẻ tuổi. Ngoài những phát hiện này, khảo sát lâm sàng ở nhóm tuổi này không cho thấy hồ sơ tác dụng không mong muốn khác với hồ sơ quan sát ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Ảnh hưởng của liệu pháp gabapentin dài hạn (trên 36 tuần) đối với học tập, trí thông minh và sự phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, lợi ích của liệu pháp kéo dài phải được cân nhắc với những nguy cơ tiềm ẩn của liệu pháp đó.

Lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Các trường hợp lạm dụng và phụ thuộc đã được báo cáo trong cơ sở dữ liệu sau lưu hành. Đánh giá cẩn thận bệnh nhân về tiền sử lạm dụng thuốc và quan sát họ để biết các dấu hiệu lạm dụng gabapentin có thể xảy ra, ví dụ: hành vi tìm kiếm thuốc, tăng liều, phát triển khả năng dung nạp.

Phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS)

Các phản ứng quá mẫn toàn thân nghiêm trọng, đe dọa đến tính mạng như phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc chống động kinh bao gồm gabapentin.

Điều quan trọng cần lưu ý là có thể có các biểu hiện ban đầu của quá mẫn, chẳng hạn như sốt hoặc nổi hạch mặc dù phát ban không rõ ràng. Nếu có các dấu hiệu hoặc triệu chứng như vậy, bệnh nhân cần được đánh giá ngay lập tức. Gabapentin nên được ngưng nếu không thể xác định được căn nguyên thay thế cho các dấu hiệu hoặc triệu chứng này.

Kết quả xét nghiệm

Các kết quả dương tính giả có thể thu được khi xác định bán định lượng tổng lượng protein trong nước tiểu bằng xét nghiệm que thăm dò. Do đó, nên xác minh kết quả thử que thăm dò dương tính như vậy bằng các phương pháp dựa trên nguyên tắc phân tích khác như phương pháp biure, phương pháp đo độ đục hoặc liên kết thuốc nhuộm hoặc sử dụng các phương pháp thay thế này ngay từ đầu.

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

Sử dụng trong thời kỳ mang thai

Nguy cơ liên quan đến các thuốc chống động kinh nói chung

Nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng lên gấp 2 - 3 lần ở con của những bà mẹ được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Thông thường được báo cáo là sút môi, dị tật tim mạch và dị tật ống thần kinh. Điều trị đồng thời nhiều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, do đó điều quan trọng là phải tiến hành đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể. Những lời khuyên của bác sĩ chuyên khoa nên được đưa ra cho những phụ nữ có khả năng mang thai hoặc những người có khả năng sinh con và cần xem xét lại nhu cầu điều trị chống động kinh đối với phụ nữ dự định mang thai. Không được ngừng đột ngột liệu pháp

chống động kinh vì điều này có thể dẫn đến các cơn co giật đột ngột, có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho cả mẹ và con. Hiếm khi quan sát thấy sự chậm phát triển ở con của những bà mẹ mắc bệnh động kinh. Không thể phân biệt được sự chậm phát triển là do yếu tố di truyền, xã hội, bệnh động kinh của mẹ hay do liệu pháp chống động kinh.

Nguy cơ liên quan đến gabapentin

Gabapentin đi qua nhau thai người.

Không có hoặc có rất ít dữ liệu về việc sử dụng gabapentin ở phụ nữ có thai.

Các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính sinh sản, những nguy cơ tiềm ẩn cho con người là không xác định. Gabapentin không nên được sử dụng trong thời kỳ mang thai trừ khi lợi ích cho người mẹ vượt trội hơn hẳn nguy cơ có thể xảy ra cho thai nhi.

Không thể đưa ra kết luận chắc chắn về việc liệu gabapentin có liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh khi dùng trong thời kỳ mang thai hay không, vì bản thân bệnh động kinh và sự hiện diện của các sản phẩm thuốc chống động kinh đồng thời trong mỗi báo cáo thai kỳ.

Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

Gabapentin được bài tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của gabapentin trên những đứa trẻ đang bú sữa mẹ còn chưa được biết, do đó nên thận trọng khi dùng gabapentin cho các bà mẹ trong thời kỳ cho con bú. Chỉ nên dùng gabapentin ở các bà mẹ trong thời kỳ cho con bú nếu những lợi ích điều trị mang lại lớn hơn rõ ràng so với các nguy cơ có thể có.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng của gabapentin đối với khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

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

Gabapentin có ảnh hưởng nhẹ đến trung bình đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc. Gabapentin tác dụng trên hệ thần kinh trung ương và có thể gây ra buồn ngủ, chóng mặt và các triệu chứng liên quan khác. Mặc dù các triệu chứng chỉ ở mức độ nhẹ đến trung bình, các tác dụng không mong muốn này có thể trở nên nguy hiểm nếu bệnh nhân lái xe hoặc vận hành máy móc. Điều này đặc biệt đúng khi bắt đầu điều trị hoặc sau khi tăng liều.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỲ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc:

Có báo cáo tự phát và y văn về ức chế hô hấp và/hoặc an thần liên quan đến việc sử dụng đồng thời gabapentin với opioid. Trong một số báo cáo này, các tác giả coi đây là mối quan tâm đặc biệt khi kết hợp gabapentin và opioid, đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi.

Trong một nghiên cứu ở những người tình nguyện khỏe mạnh (N = 12), khi dùng viên nang kiểm soát giải phóng morphin 60 mg 2 giờ trước khi dùng viên nang gabapentin 600 mg, AUC trung bình của gabapentin tăng 44% so với gabapentin dùng đơn độc. Do đó, những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với opioid nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu của ức chế thần kinh trung ương, chẳng hạn như buồn ngủ, an thần và ức chế hô hấp và nên giảm liều gabapentin hoặc opioid một cách thích hợp.

Không có tương tác giữa gabapentin và phenobarbital, phenytoin, acid valproic hoặc carbamazepin được quan sát thấy.

Dược động học ở trạng thái ổn định của gabapentin là tương tự đối với người khỏe mạnh và bệnh nhân bị động kinh khi dùng các thuốc chống động kinh này.

Dùng đồng thời gabapentin với thuốc tránh thai chứa norethindron và/hoặc ethinyl estradiol, không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của cả hai thành phần.

Dùng đồng thời gabapentin với thuốc kháng acid có chứa nhôm và magesi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin lên đến 24%. Nên dùng gabapentin sớm nhất hai giờ sau khi dùng thuốc kháng acid.

Sự bài tiết gabapentin qua thận không bị thay đổi bởi probenecid.

Sự giảm nhẹ bài tiết gabapentin qua thận khi dùng đồng thời với cimetidin được cho là không có tầm quan trọng về mặt lâm sàng.

Tương kỵ thuốc

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các phản ứng có hại được quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng được thực hiện ở bệnh nhân động kinh (liệu pháp bổ trợ và đơn trị liệu) và đau thần kinh đã được cung cấp trong một danh sách dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất: rất hay gặp ($\geq 1/10$), hay gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$). Khi tác dụng không mong muốn được thấy ở các tần suất khác nhau trong các nghiên cứu lâm sàng, nó được liệt kê cho tần suất cao nhất được báo cáo.

Các tác dụng không mong muốn được báo cáo sau lưu hành được bao gồm dưới dạng tần suất không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) in nghiêng trong danh sách dưới đây. Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự giảm dần mức độ nghiêm trọng.

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	
Rất hay gặp	Nhiễm virus
Hay gặp	Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn, viêm tai giữa
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Hay gặp	Giảm bạch cầu
Không rõ tần suất	<i>Giảm tiểu cầu</i>
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Phản ứng dị ứng (như mày đay)
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng quá mẫn (một phản ứng toàn thân với triệu chứng đa dạng có thể bao gồm sốt, phát ban, viêm gan, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan, và đôi khi các dấu hiệu và triệu chứng khác), sốc phản vệ</i>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hay gặp	Chán ăn, tăng cảm giác thèm ăn
Ít gặp	Tăng đường huyết (thường thấy ở bệnh nhân tiểu đường)
Hiếm gặp	Giảm đường huyết (thường thấy ở bệnh nhân tiểu đường)
Không rõ tần suất	<i>Hạ natri máu</i>
Rối loạn tâm thần	
Hay gặp	Cảm giác thù địch, bối rối và cảm xúc hoang mang, trầm cảm, lo lắng, căng thẳng, suy nghĩ bất thường
Ít gặp	Sự kích động
Không rõ tần suất	<i>Áo giác</i>
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hay gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, mất điều hòa
Hay gặp	Co giật, tăng vận động, rối loạn nhịp tim, mất trí nhớ, run, mất ngủ, nhức đầu, các cảm giác như dị cảm, loạn cảm, phối hợp bất thường, rung giật nhãn cầu, tăng, giảm hoặc không có phản xạ
Ít gặp	Giảm vận động, suy giảm tâm thần
Hiếm gặp	Mất ý thức

Không rõ tần suất	<i>Các rối loạn vận động khác (chứng múa giật, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ)</i>
Rối loạn mắt	
Hay gặp	Rối loạn thị giác như giảm thị lực, nhìn đôi
Rối loạn tai và trong tai	
Hay gặp	Chóng mặt
Không rõ tần suất	Ù tai
Rối loạn tim	
Ít gặp	Đánh trống ngực
Rối loạn mạch	
Hay gặp	Tăng huyết áp, giãn mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Hay gặp	Khó thở, viêm phế quản, viêm họng, ho, viêm mũi
Hiếm gặp	Ức chế hô hấp
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Hay gặp	Nôn, buồn nôn, bất thường về răng miệng, viêm lợi, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, táo bón, khô miệng hoặc cổ họng, đầy hơi
Ít gặp	Chứng khó nuốt
Không rõ tần suất	<i>Viêm tụy</i>
Rối loạn gan mật	
Không rõ tần suất	<i>Viêm gan, vàng da</i>
Rối loạn da và mô mềm dưới da	
Hay gặp	Phù mắt, ban xuất huyết thường được mô tả là vết bầm tím do chấn thương thể chất, phát ban, ngứa, mụn trứng cá
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng Stevens-Johnson, phù mạch, ban đỏ đa dạng, rụng tóc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân</i>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Hay gặp	Đau khớp, đau cơ, đau lưng, co giật
Không rõ tần suất	<i>Tiêu cơ vân, rung giật cơ</i>
Rối loạn thận và tiết niệu	
Không rõ tần suất	<i>Suy thận cấp, đại tiện không tự chủ</i>
Rối loạn sinh sản và vú	
Hay gặp	Bất lực
Không rõ tần suất	<i>Phì đại vú, nữ hóa tuyến vú, rối loạn chức năng tình dục (bao gồm thay đổi ham muốn tình dục, rối loạn xuất tinh và thiếu khí huyết)</i>
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	
Rất hay gặp	Mệt mỏi, sốt
Hay gặp	Phù ngoại vi, dáng đi bất thường, suy nhược, đau, khó chịu, hội chứng cúm
Ít gặp	Phù toàn thân
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng cai thuốc (chủ yếu là lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau đốn, đổ mồ hôi), đau ngực. Các trường hợp tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân đã được báo cáo khi chưa xác định được mối quan hệ với việc điều trị bằng gabapentin.</i>

Điều tra khảo sát	
Hay gặp	Giảm bạch cầu, tăng cân
Ít gặp	Xét nghiệm chức năng gan tăng SGOT (AST), SGPT (ALT) và bilirubin
Không rõ tần suất	<i>Creatin phosphokinase trong máu tăng</i>
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ tục	
Hay gặp	Chấn thương do tai nạn, gãy xương, trầy da
Ít gặp	Ngã

Trong điều trị với gabapentin, các trường hợp viêm tụy cấp đã được báo cáo. Mối quan hệ với gabapentin là không rõ ràng.

Ở những bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo do suy thận giai đoạn cuối, bệnh cơ với nồng độ creatine kinase tăng cao đã được báo cáo.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp, viêm tai giữa, co giật và viêm phế quản chỉ được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em. Ngoài ra, trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, hành vi hung hăng và tăng vận động đã được báo cáo phổ biến.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ngộ độc cấp, đe dọa tính mạng chưa được quan sát với các liều gabapentin lên đến 49 g. Các triệu chứng của quá liều bao gồm chóng mặt, nhìn đôi, nói líu lỉ, buồn ngủ, ngủ lịm, và tiêu chảy nhẹ. Tất cả các bệnh nhân này đều hồi phục hoàn toàn sau khi được điều trị hỗ trợ. Sự giảm hấp thu của gabapentin ở liều cao có thể làm hạn chế sự hấp thu của thuốc tại thời điểm bệnh nhân bị quá liều và điều này làm giảm thiểu mức độ ngộ độc do dùng quá liều. Mặc dù gabapentin có thể được loại bỏ ra khỏi cơ thể bằng phương pháp thẩm phân lọc máu, nhưng theo những kinh nghiệm đã có thì thường là không cần đến phương pháp này. Tuy nhiên, với những bệnh nhân bị suy thận nặng, thẩm phân lọc máu có thể được chỉ định. Không xác định được liều gây chết của gabapentin ở chuột nhắt và chuột cống dùng với liều cao đến 8000 mg/kg. Các triệu chứng của ngộ độc cấp bao gồm: mất điều hòa, khó thở, sa mí mắt, giảm hoạt động hoặc dễ bị kích động.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: thuốc chống động kinh, các thuốc chống động kinh khác

Mã ATC: N03AX12

Cơ chế tác dụng

Cơ chế hoạt động chính xác của gabapentin vẫn chưa được biết.

Gabapentin có cấu trúc liên quan đến chất dẫn truyền thần kinh GABA (acid gamma-aminobutyric) nhưng cơ chế hoạt động của nó khác với cơ chế hoạt động của một số hoạt chất khác tương tác với khớp thần kinh GABA bao gồm valproat, barbiturat, benzodiazepin, chất ức chế transaminase GABA, chất ức chế hấp thu GABA, chất chủ vận GABA và các tiền chất GABA.

Các nghiên cứu *in vitro* với gabapentin được gắn nhãn phóng xạ đã xác định vị trí liên kết peptid mới trong các mô não chuột bao gồm vỏ não và hồi hải mã có thể liên quan đến hoạt động chống co giật và giảm đau của gabapentin và các dẫn xuất cấu trúc của nó.

Vị trí gắn kết với gabapentin đã được xác định là tiểu đơn vị $\alpha 2$ -delta của các kênh calci được đánh giá bằng điện áp.

Gabapentin ở nồng độ lâm sàng liên quan không liên kết với thuốc hoặc thụ thể dẫn truyền thần kinh thông thường khác của não bao gồm GABAA, GABAB, benzodiazepin, glutamat, glycine hoặc thụ thể N-methyl-daspartat.

Gabapentin không tương tác với kênh natri *in vitro* và do đó khác với phenytoin và carbamazepin. Gabapentin làm giảm một phần đáp ứng với chất chủ vận glutamate N-methyl-D-aspartate (NMDA) trong một số hệ thống thử nghiệm *in vitro*, nhưng chỉ ở nồng độ lớn hơn

100 μ M, không đạt được trong cơ thể. Gabapentin làm giảm nhẹ sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh monoamin *in vitro*.

Dùng Gabapentin cho chuột làm tăng sự luân chuyển GABA ở một số vùng não theo cách tương tự như valproat natri, mặc dù ở các vùng não khác nhau. Sự liên quan của các hoạt động khác nhau này của gabapentin với tác dụng chống co giật vẫn còn được thiết lập. Ở động vật, gabapentin dễ dàng đi vào não và ngăn ngừa co giật do sốc điện cực đại, co giật do hóa chất bao gồm các chất ức chế tổng hợp GABA và trong các mô hình di truyền của động kinh.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

Sau khi uống, nồng độ đỉnh của gabapentin trong huyết tương đạt được trong vòng từ 2-3 giờ. Sinh khả dụng của gabapentin không tỷ lệ thuận với liều dùng. Có nghĩa là khi tăng liều dùng lên thì sinh khả dụng của thuốc lại giảm xuống. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nang gabapentin là xấp xỉ 60%. Thức ăn, bao gồm cả chế độ ăn nhiều chất béo, không có ảnh hưởng lên dược động học của gabapentin.

Các đặc tính dược động học của gabapentin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng lặp lại các liều gabapentin. Mặc dù ở các nghiên cứu lâm sàng nồng độ của gabapentin trong huyết tương nhìn chung nằm trong khoảng 2 μ g/mL và 20 μ g/mL, nhưng thông qua các nồng độ như vậy không dự đoán được độ an toàn và hiệu quả của thuốc. Các thông số về dược động học được đưa ra trong bảng 3.

Bảng 3. Tóm tắt các thông số dược động học trung bình (%CV) ở trạng thái ổn định của gabapentin sau mỗi tám giờ sử dụng

Thông số dược động học	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Trung bình	%CV	Trung bình	%CV	Trung bình	%CV
C_{max} (μ g/mL)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (giờ)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)
$T_{1/2}$ (giờ)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) (μ g.giờ/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} = Nồng độ đỉnh trong huyết tương tại trạng thái ổn định

t_{max} = Thời gian đạt C_{max}

$T_{1/2}$ = Thời gian bán thải

AUC(0-8) = Diện tích dưới đường cong trong khoảng thời gian 0 – 8 giờ sau khi uống tại trạng thái ổn định

Ae% = Phần trăm liều thải trừ dưới dạng không đổi qua nước tiểu khoảng thời gian 0 – 8 giờ sau khi uống

NA = Không có

Phân bố

Gabapentin không gắn với protein huyết tương và có thể tích phân bố bằng 57,7 lít. Ở các bệnh nhân bị động kinh, nồng độ của gabapentin trong dịch não tủy xấp xỉ bằng 20% nồng độ thấp nhất của nó ở trạng thái nồng độ ổn định tương ứng trong huyết tương. Gabapentin qua được sữa mẹ ở phụ nữ cho con bú.

Chuyển hóa

Không có bằng chứng về sự chuyển hóa của gabapentin ở người. Gabapentin không gây cảm ứng các enzym oxidase có chức năng hỗn hợp ở gan chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa thuốc.

Thải trừ

Gabapentin được thải trừ dưới dạng không đổi duy nhất qua thận. Thời gian bán thải của gabapentin không phụ thuộc vào liều và trung bình từ 5 – 7 giờ.

Ở các bệnh nhân cao tuổi và ở các bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm, độ thanh thải của gabapentin trong huyết tương bị giảm.

Hằng số tốc độ thải trừ Gabapentin, độ thanh thải huyết tương và độ thanh thải thận tỷ lệ thuận với độ thanh thải creatinin.

Gabapentin được loại bỏ khỏi huyết tương bằng thẩm tách máu. Khuyến cáo điều chỉnh liều lượng ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận hoặc đang chạy thận nhân tạo.

Được động học của gabapentin ở trẻ em được xác định ở 50 đối tượng khỏe mạnh trong độ tuổi từ 1 tháng đến 12 tuổi. Nhìn chung, nồng độ gabapentin trong huyết tương ở trẻ em > 5 tuổi tương tự như ở người lớn khi dùng liều trên cơ sở mg/mg.

Trong một nghiên cứu được động học ở 24 đối tượng trẻ em khỏe mạnh trong độ tuổi từ 1 tháng đến 48 tháng, mức phơi nhiễm (AUC) thấp hơn khoảng 30%, Cmax thấp hơn và độ thanh thải trên mỗi trọng lượng cơ thể cao hơn đã được quan sát so với dữ liệu được báo cáo sẵn có ở trẻ em trên 5 tuổi.

Tính tuyến tính/không tuyến tính

Sinh khả dụng của gabapentin (phần liều được hấp thu) giảm khi tăng liều, điều này dẫn đến không tuyến tính với các thông số dược động học bao gồm thông số sinh khả dụng (F), ví dụ: Ae%, CL/F, Vd/F. Các thông số thải trừ (các thông số dược động học không bao gồm F như CLr và T_{1/2}), được mô tả tốt nhất bằng được động học tuyến tính. Nồng độ gabapentin trong huyết tương ở trạng thái ổn định có thể dự đoán được từ dữ liệu liều đơn.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 15 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Điều kiện bảo quản: Bảo quản ở nơi khô mát, nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

Tên và địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Ctra. Olaz-Chipi, 10, Poligono Industrial Areta, 31620 Huarte- Navarre, Tây Ban Nha.



GIÁM ĐỐC
Lê Thiết Cường

