

ngày 1 lần.	ngày 2 lần	ngày 3 lần
-------------	------------	------------

Ngừng sử dụng gabapentin

Dựa trên thực hành lâm sàng hiện hành, nếu phải ngừng sử dụng gabapentin, khuyến cáo việc này nên được thực hiện dần dần trong tối thiểu 1 tuần mà không phụ thuộc vào chỉ định.

Điều trị động kinh

Bệnh động kinh thường cần điều trị lâu dài. Liều dùng được bác sĩ điều trị quyết định tùy theo khả năng dung nạp và hiệu quả của từng bệnh nhân. Khi bác sĩ đánh giá bệnh nhân cần được giảm liều, ngừng thuốc hoặc thay thế bằng một loại thuốc khác thì nên tiến hành từ từ trong ít nhất một tuần.

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khoảng liều có hiệu quả của gabapentin là từ 900 đến 3600 mg/ngày.

Có thể bắt đầu điều trị theo hướng dẫn trong bảng 1 hoặc với liều 1 viên GPSON-300 (300 mg) x 3 lần/ngày (TID) ở ngày 1. Sau đó, tùy theo đáp ứng lâm sàng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng thêm 1 viên GPSON-300 (300 mg)/ngày mỗi 2 – 3 ngày cho đến liều tối đa 3600 mg/ngày (9 viên GPSON-400/ngày).

Một số bệnh nhân có thể cần tốc độ chuẩn liều tăng chậm hơn. 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 dùng lên đến 4800 mg/ngày đã được dung nạp tốt ở các nghiên cứu lâm sàng mở, dài hạn. Khoảng thời gian tối đa giữa các liều trong phác đồ liều dùng 3 lần/ngày không nên vượt quá 12 giờ để tránh các cơn co giật bùng phát.

Trẻ em từ 6 tuổi – dưới 12 tuổi

Liều khởi đầu nên trong khoảng từ 10 - 15 mg/kg/ngày và liều có hiệu quả đạt được bằng cách chuẩn liều tăng trong khoảng 3 ngày. Liều hiệu quả của gabapentin ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là 25 - 35 mg/kg/ngày. Liều lên đến 50 mg/kg/ngày đã được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn.

Tổng liều hàng ngày nên được chia thành ba liều bằng nhau, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không nên vượt quá 12 giờ.

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

Điều trị đau thần kinh

Người lớn

Điều trị nên được khởi đầu bằng cách chuẩn liều như mô tả ở bảng 1 hoặc khởi đầu với liều 1 viên GPSON-300 x 3 lần/ngày. Sau đó, tùy vào đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân, liều dùng có thể tăng thêm 1 viên GPSON-300 (300 mg) mỗi 2 – 3 ngày cho đến liều tối đa 3600 mg/ngày (9 viên GPSON-400/ngày). Một số bệnh nhân có thể cần tốc độ chuẩn liều tăng chậm hơn. 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.

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 an toàn chưa được xác định trong các nghiên cứu lâm sàng đối với thời gian điều trị dài hơn 5 tháng. Nếu bệnh nhân cần dùng thuốc lâu hơn 5 tháng để điều trị chứng đau thần kinh ngoại biên, bác sĩ điều trị nên đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và xác định các liệu pháp điều trị bổ sung.

Hướng dẫn cho tất cả các chỉ định

Ở những bệnh nhân có sức khỏe tổng quát kém, nghĩa là trọng lượng cơ thể thấp, sau khi cấy ghép cơ quan v.v., liều dùng nên được điều chỉnh chậm hơn, bằng cách cho dùng liều nhỏ hơn hoặc khoảng thời gian giữa các lần tăng liều kéo dài hơn.

Sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi)

Có thể cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi do chức năng thận suy giảm theo tuổi tác (xem Bảng 2). Buồn ngủ, phù ngoại vi và suy nhược có thể thường xuyên hơn ở bệnh nhân cao tuổi.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận

Cần điều chỉnh liều theo Bảng 2 ở bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương và/hoặc những người đang chạy thận nhân tạo.

Bảng 2. Liều khuyến cáo ở người lớn dựa theo chức năng thận	
Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Tổng liều hàng ngày ^a
≥ 80	300 mg (1 viên GPSON-300) đến 1200 mg (3 viên GPSON-400) x 3 lần/ngày
50 - 79	200 mg đến 600 mg (2 viên GPSON-300) x 3 lần/ngày
30 - 49	100 mg đến 300 mg (1 viên GPSON-300) x 3 lần/ngày
15 - 29	150 ^b - 600 mg/ngày chia thành 3 liều bằng nhau (có thể dùng viên Gabapentin có hàm lượng thấp hơn)
< 15 ^c	150 ^b - 300 mg/ngày chia thành 3 liều bằng nhau (có thể dùng viên Gabapentin có hàm lượng thấp hơn)

^a Liều dùng được giảm ở bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 79 ml/phút)

^b được dùng với liều 300 mg cách ngày

^c Đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 ml/phút, liều hàng ngày nên được giảm theo tỉ lệ với độ thanh thải creatinine (ví dụ, bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 7,5 ml/phút nên dùng nửa liều so với bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 15 ml/phút).

Sử dụng cho bệnh nhân thẩm phân máu

Đối với bệnh nhân suy thận đang thẩm phân máu và trước đây chưa từng dùng gabapentin, nên dùng liều khởi đầu 1 viên GPSON-300 hoặc 1 viên GPSON-400, sau đó 200 - 300 mg gabapentin sau mỗi 4 giờ thẩm phân. Vào những ngày không thẩm phân, không nên điều trị với gabapentin.

Đối với bệnh nhân suy thận đang thẩm phân máu, liều duy trì gabapentin nên dựa theo khuyến cáo trong bảng 2. Ngoài liều duy trì, nên dùng thêm 200 - 300 mg sau mỗi đợt thẩm phân kéo dài 4 giờ.

Cách dùng

Gabapentin được dùng bằng đường uống, có thể uống thuốc cùng hay không cùng thức ăn và nên nuốt nguyên viên với nước.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Gabapentin bị chống chỉ định ở các bệnh nhân quá mẫn cảm với gabapentin hay bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Các phản ứng có hại nặng trên da (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và hội chứng phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính (AGEP). Các dạng tổn thương da này là một loại phản ứng quá mẫn muộn và có thể đe dọa tính mạng của người bệnh. Để đánh giá các phản ứng có hại nặng trên da, cần khai thác kỹ tiền sử lâm sàng và làm xét nghiệm để xác định loại thuốc gây dị ứng và đánh giá tình trạng dị ứng. Các thuốc thường gây ra phản ứng là allopurinol, kháng sinh và thuốc chống co giật. Test áp bì và test nội bì giúp phát hiện các phản ứng dị ứng, tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu của các loại test da trong trường hợp phản ứng nặng trên da còn hạn chế. Nếu xét nghiệm cho kết quả âm tính hoặc không kết luận được, bệnh nhân cần tránh sử dụng các loại thuốc nghi ngờ gây dị ứng và bất kỳ loại thuốc nào có cấu trúc hoá học tương tự trong tương

lai. Phải cân nhắc lợi ích-nguy cơ trước khi quyết định dùng lại thuốc. Ngoài ra, cần thận trọng khi sử dụng một thuốc có nguy cơ gây phản ứng chéo ở những bệnh nhân đã từng gặp phản ứng có hại nặng trên da.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng (SCAR)

Phản ứng bất lợi trên da nghiêm trọng (SCAR) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) và phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng gabapentin. Bệnh nhân cần được thông báo về dấu hiệu, triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu thấy xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý phản ứng này, nên ngừng dùng gabapentin ngay lập tức và xem xét phương pháp điều trị thay thế (nếu thích hợp).

Nếu bệnh nhân đã từng có phản ứng nghiêm trọng như SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng gabapentin thì không được sử dụng thuốc này cho các lần sau.

Sốc phản vệ

Gabapentin có thể gây sốc phản vệ. Các dấu hiệu và triệu chứng đã được báo cáo bao gồm khó thở, sưng môi, cổ họng và lưỡi và hạ huyết áp dẫn đến yêu cầu điều trị khẩn cấp. Bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng gabapentin và báo nhân viên y tế ngay lập tức nếu họ gặp các dấu hiệu hoặc triệu chứng sốc phản vệ.

Ý tưởng và hành vi tự sát

Ý tưởng và hành vi tự sát đã được báo cáo ở những bệnh nhân 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 giả dược về thuốc chống động kinh cũng cho thấy nguy cơ gia tăng nhỏ về ý tưởng và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này chưa được biết. Các trường hợp có ý tưởng và hành vi tự sát đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân được điều trị bằng gabapentin sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên được khuyến khích tìm tư vấn y tế nếu xuất hiện dấu hiệu của ý tưởng hoặc hành vi tự sát. Bệnh nhân cần được theo dõi các dấu hiệu của ý tưởng và hành vi tự sát và nên được xem xét điều trị thích hợp. Nên cân nhắc việc ngừng điều trị bằng gabapentin trong trường hợp có ý định và hành vi tự sát.

Viêm tụy cấp

Nếu bệnh nhân bị viêm tụy cấp khi điều trị bằng gabapentin, nên xem xét ngưng dùng thuốc (xem phần Tác dụng không mong muốn).

Động kinh

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

Cũng 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.

Cũng như với các thuốc chống động kinh khác, việc ngưng dùng một loại thuốc chống động kinh trong liệu pháp kết hợp nhiều thuốc để chuyển sang đơn trị liệu bằng gabapentin thường có tỷ lệ thành công thấp.

Nhìn chung gabapentin không có hiệu quả trong điều trị các cơn 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 dùng gabapentin cho những bệnh nhân có cơn động kinh hỗn hợp kể cả vắng ý thức.

Điều trị bằng Gabapentin có thể gây chóng mặt và buồn ngủ, có thể làm tăng khả năng xảy ra chấn thương do tai nạn (ngã). Cũng đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường về tình trạng lú lẫn, mất ý thức và suy giảm tinh thần. Vì vậy, bệnh nhân nên thận trọng khi dùng thuốc cho đến khi quen với tác dụng có thể xảy ra của thuốc.

Sử dụng đồng thời với opioid và các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác

Những bệnh nhân cần điều trị đồng thời với thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm cả opioid, nên được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu ức chế thần kinh trung ương, như buồn ngủ, an thần và suy hô hấp. Những bệnh nhân sử dụng đồng thời gabapentin và morphin có thể bị tăng nồng độ gabapentin. Nên giảm liều gabapentin hoặc thận trọng để dùng thuốc với liều thích hợp khi điều trị đồng thời với thuốc ức chế thần kinh trung ương bao gồm cả opioid.

Thận trọng khi kê đơn gabapentin chung với opioid do nguy cơ ức chế thần kinh trung ương. Trong nghiên cứu bệnh chứng lồng ghép, quan sát, dựa trên quần thể đối với những người sử dụng opioid, việc kê đơn đồng thời opioid và gabapentin tăng nguy cơ tử vong liên quan đến opioid so với việc chỉ sử dụng thuốc opioid riêng lẻ (tỷ lệ chênh lệch đã điều chỉnh [aOR], 1,49 [95% CI, 1,18 đến 1,88, $p < 0,001$]).

Suy hô hấp

Gabapentin có liên quan đến suy hô hấp nặng. Bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp, có bệnh về 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 gặp phải phản ứng bất lợi nghiêm trọng này cao hơn. Có thể cần phải điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này.

Bệnh nhân trên 65 tuổi

Chưa có nghiên cứu hệ thống được thực hiện ở bệnh nhân trên 65 tuổi dùng gabapentin. Trong một nghiên cứu mù đôi ở bệnh nhân đau thần kinh, buồn ngủ, phù ngoại vi và suy nhược xảy ra với tỷ lệ cao hơn ở bệnh nhân trên 65 tuổi so với bệnh nhân trẻ tuổi. Ngoài kết quả nghiên cứu này, các thử nghiệm lâm sàng ở nhóm tuổi này không thấy sự khác biệt về tác dụng không mong muốn so với bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Tác dụng của gabapentin kéo dài (trên 36 tuần) đối với khả năng học tập, trí thông minh và sự phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, lợi ích của việc điều trị kéo dài phải được cân nhắc so với rủi ro tiềm ẩn khi dùng thuốc.

Lạm dụng, nguy cơ lạm dụng và lệ thuộc thuốc

Gabapentin có thể gây lệ thuộc thuốc, có thể xảy ra ở liều điều trị. Các trường hợp lạm dụng và có khả năng lạm dụng đã được báo cáo. Bệnh nhân có tiền sử lạm dụng chất gây nghiện có thể có nguy cơ lạm dụng, lạm dụng và phụ thuộc gabapentin cao hơn và gabapentin nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn gabapentin, cần đánh giá cẩn thận nguy cơ sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc của bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị bằng gabapentin nên được theo dõi các triệu chứng lạm dụng, nguy cơ lạm dụng hoặc phụ thuộc gabapentin, như tăng dung nạp, tăng liều và hành vi tìm kiếm thuốc.

Hội chứng cai thuốc khi ngưng dùng thuốc

Sau khi ngừng một đợt điều trị ngắn hạn và dài hạn bằng gabapentin, các triệu chứng cai thuốc đã được quan sát thấy.

Các triệu chứng cai thuốc có thể xảy ra ngay sau khi ngừng thuốc, thường là trong vòng 48 giờ. Các triệu chứng được báo cáo thường xuyên nhất bao gồm lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau đớn, đổ mồ hôi, run, nhức đầu, trầm cảm, cảm thấy bất an, chóng mặt và khó chịu. Sự xuất hiện các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng sử dụng gabapentin có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc.

Bệnh nhân cần được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu nên ngừng gabapentin, nên thực hiện dần dần trong tối thiểu 1 tuần, không phụ thuộc vào chỉ định.

Ảnh hưởng trên kết quả xét nghiệm

Dương tính giả có thể xảy ra khi xét nghiệm bán định lượng tổng protein nước tiểu bằng xét nghiệm que nhúng. Do đó, kết quả thử que nhúng dương tính nên được xác minh lại bằng các phương pháp phân tích khác như phương pháp Biuret, đo độ đục, thử với thuốc nhuộm hoặc sử dụng các phương pháp này ngay từ đầu.

Tá dược đã biết có ảnh hưởng

Viên thuốc có chứa lactose. Bệnh nhân có các bệnh di truyền hiếm gặp như không dung nạp galactose, thiếu hụt men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Viên thuốc có chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi viên. Bệnh nhân có chế độ ăn ít natri có thể nên biết rằng thuốc này cơ bản được xem là “không có natri”.

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

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan đến bệnh động kinh và thuốc chống động kinh (AED) nói chung

Lời khuyên của chuyên gia về nguy cơ tiềm ẩn đối với thai nhi do cả động kinh và điều trị chống động kinh nên được đưa ra cho phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, đặc biệt là phụ nữ dự định mang thai và phụ nữ đang mang thai. Cần xem xét lại nhu cầu điều trị chống động kinh khi phụ nữ dự định có thai. Ở phụ nữ đang điều trị bệnh động kinh, không nên ngừng thuốc chống động kinh đột ngột vì điều này có thể dẫn đến các cơn động kinh đột ngột, có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho cả mẹ và con. Đơn trị liệu nên được ưu tiên bất cứ khi nào có thể vì điều trị bằng nhiều thuốc AED có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với đơn trị liệu, tùy thuộc vào thuốc chống động kinh được sử dụng.

Nguy cơ liên quan đến gabapentin

Gabapentin đi qua nhau thai người.

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát ở Bắc Âu trên hơn 1700 phụ nữ mang thai dùng gabapentin trong ba tháng đầu cho thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh nghiêm trọng ở trẻ phơi nhiễm với gabapentin không cao hơn so với trẻ không phơi nhiễm và so với trẻ phơi nhiễm với pregabalin, lamotrigine và pregabalin hoặc lamotrigine. Tương tự như vậy, không thấy có sự gia tăng nguy cơ rối loạn phát triển thần kinh ở trẻ em dùng gabapentin trong thời kỳ mang thai.

Có ít bằng chứng về nguy cơ cao hơn đối với trẻ cân nặng thấp lúc mới sinh và sinh non nhưng không phải thai lưu, thai nhi nhẹ cân so với tuổi thai, điểm Apgar thấp ở phút thứ 5 và tật đầu nhỏ ở trẻ sơ sinh của những phụ nữ dùng gabapentin.

Không có các nghiên cứu đầy đủ ở các phụ nữ mang thai. Nghiên cứu trên động vật cho thấy thuốc gây độc tính trên sinh sản. Do đó, không nên dùng Gabapentin cho phụ nữ có thai, trừ khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ gây hại cho phôi thai.

Gabapentin có thể được sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ nếu cần thiết về mặt lâm sàng.

Hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với gabapentin trong tử cung. Tiếp xúc đồng thời với gabapentin và opioid khi mang thai có thể làm tăng nguy cơ mắc hội chứng cai nghiện ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh cần được theo dõi cẩn thận.

Phụ nữ cho con bú

Gabapentin được bài tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của gabapentin trên trẻ bú mẹ chưa được biết rõ. Nên dùng gabapentin một cách thận trọng cho các bà mẹ cho con bú, và chỉ dùng khi lợi ích điều trị cao hơn nguy cơ gây hại.

Khả năng sinh sản

Không có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản trong các nghiên cứu trên động vật.

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

Gabapentin có thể ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc. Gabapentin tác động lên hệ thần kinh trung ương và có thể gây buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác.

Ngay cả khi ảnh hưởng chỉ ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, những tác dụng không mong muốn này cũng có thể tiềm ẩn nguy hiểm cho bệnh nhân đang lái xe hoặc vận hành máy móc. Điều này đặc biệt đúng khi bắt đầu điều trị và sau khi tăng liều.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác của thuốc

Có các báo cáo trường hợp tự phát và nêu trong y văn về suy hô hấp, an thần và tử vong liên quan đến gabapentin khi dùng chung với thuốc ức chế thần kinh trung ương, bao gồm cả opioid. Trong một số báo cáo này, các tác giả coi việc kết hợp gabapentin với opioid là mối quan tâm đặc biệt ở những bệnh nhân ốm yếu, người già, bệnh nhân mắc bệnh hô hấp tiềm ẩn nghiêm trọng, dùng nhiều loại thuốc và ở những người bị rối loạn loạn thần do chất gây nghiện.

Morphin: Trong một nghiên cứu liên quan đến những người tình nguyện khỏe mạnh (N = 12), dùng viên nang morphin 60 mg phóng thích có kiểm soát 2 giờ trước khi dùng viên nang 600 mg gabapentin, AUC trung bình của gabapentin tăng 44% so với khi chỉ định gabapentin không có morphin. Do đó, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu suy nhược thần kinh trung ương như buồn ngủ và nên giảm liều gabapentin hoặc morphin thích hợp.

Không thấy có tương tác giữa gabapentin và phenobarbital, phenytoin, axit valproic hoặc carbamazepine.

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

Dùng chung gabapentin với thuốc tránh thai chứa norethindrone và / hoặc ethinyl estradiol, không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái ổn định của một trong hai thành phần.

Dùng chung gabapentin với thuốc kháng acid có chứa nhôm và magiê làm giảm sinh khả dụng của gabapentin khoảng 24%. Do đó, nên dùng gabapentin sau khi uống các thuốc kháng acid khoảng 2 giờ.

Sự bài tiết gabapentin qua thận không bị ảnh hưởng bởi probenecid.

Sự bài tiết gabapentin qua thận bị giảm nhẹ khi dùng phối hợp với cimetidine, nhưng sự giảm này không có ý nghĩa lâm sàng.

Tương kỵ của thuốc

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn quan sát được trong các nghiên cứu lâm sàng thực hiện ở bệnh động kinh (kết hợp và đơn trị liệu) và bệnh nhân đau thần kinh được phân loại theo tần suất mắc phải (rất thường gặp: $\geq 1/10$, thường gặp: $\geq 1/100$, $< 1/100$, ít gặp: $\geq 1/1000$, $< 1/100$ và hiếm gặp ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Nếu các phản ứng có hại được quan thấy ở các tần suất khác nhau trong nghiên cứu thì sẽ được ghi nhận với tần suất cao nhất.

Các tác dụng không mong muốn bổ sung được báo cáo từ kinh nghiệm dùng thuốc sau lưu hành được bao gồm cả dạng tần suất Chưa biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) được in nghiêng trong danh sách bên dưới.

Trong mỗi nhóm tần suất, các tác dụng không mong muốn được trình bày theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần.

Nhiễm trùng và nhiễm độc

Rất thường gặp: Nhiễm virus

Thường gặp: Viêm phổi, nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng, viêm tai giữa

Rối loạn máu và hệ bạch huyết

Thường gặp: giảm bạch cầu

Chưa biết: giảm tiểu cầu

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp: phản ứng dị ứng (ví dụ như mày đay)

Chưa biết: *hội chứng quá mẫn (một phản ứng toàn thân với biểu hiện khác nhau có thể bao gồm sốt, phát ban, viêm gan, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan và đôi khi gồm các dấu hiệu và triệu chứng khác), sốc phản vệ (xem phần*

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Thường gặp: chán ăn, tăng cảm giác thèm ăn
Ít gặp: Tăng glucose huyết (thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường)

Hiếm gặp: hạ glucose huyết (thường gặp nhất ở bệnh nhân đái tháo đường)

Chưa biết: *hạ natri huyết*

Rối loạn tâm thần

Thường gặp: thái độ chống đối, lú lẫn và dễ xúc động, trầm cảm, lo lắng, căng thẳng, suy nghĩ bất thường.

Ít gặp: kích động

Chưa biết: *ý định tự sát, ảo giác, phụ thuộc vào thuốc*

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường gặp: buồn ngủ, chóng mặt, mất điều hòa.

Thường gặp: co giật, tăng động, rối loạn nhịp tim, chóng mặt, run, mất ngủ, nhức đầu, dị cảm, mê sảng, bất thường trong phối hợp, rung giật nhãn cầu, tăng hoặc giảm hoặc mất phản xạ.

Hiếm gặp: mất ý thức

Chưa biết: *rối loạn vận động khác (ví dụ: chứng múa giật, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ)*

Rối loạn mắt

Thường gặp: rối loạn thị giác như nhược thị, nhìn đôi.

Rối loạn tai và mê đạo

Thường gặp: chóng mặt

Chưa biết: *ù tai*

Rối loạn tim

Ít gặp: đánh trống ngực

Rối loạn mạch máu

Thường gặp: tăng huyết áp, giãn mạch

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Thường gặp: khó thở, viêm phế quản, viêm họng, ho, viêm mũi

Hiếm gặp: suy hô hấp

Rối loạn tiêu hóa

Thường 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

Chưa biết: *viêm tụy*

Rối loạn gan mật

Chưa biết: *viêm gan, vàng da*

Rối loạn da và mô dưới da

Thường gặp: phù mắt, ban xuất huyết thường được mô tả như là vết bầm tím do chấn thương, phát ban, ngứa, mụn trứng cá.

Chưa biết: *hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, hồng ban đa dạng, rụng tóc, phát ban do thuốc có tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân*

Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương

Thường gặp: đau khớp, đau cơ, đau lưng, co giật

Chưa biết: *tiêu cơ vân, giật cơ*

Rối loạn thân và tiết niệu

Chưa biết: *suy thận cấp, tiểu không tự chủ*

Rối loạn sinh sản và tuyến vú

Thường gặp: bất lực

Chưa biết: *phì đại vú, vú to, rối loạn chức năng tình dục (bao gồm thay đổi ham muốn tình dục, rối loạn xuất tinh và lãnh cảm)*

Các rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc

Rất thường gặp: mệt mỏi, sốt

Thường gặp: phù ngoại vi hoặc toàn thân, đáng đi bất thường, suy nhược, đau, khó chịu, triệu chứng cúm.

Ít gặp: phù toàn thân

Chưa biết: *phản ứng cai nghiện thuốc (chủ yếu là lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau đớn, đổ mồ hôi), đau ngực. Từ vong không rõ nguyên nhân đã được báo cáo nhưng mối quan hệ nhân quả với điều trị bằng gabapentin thì chưa được thiết lập.*

Xét nghiệm

Thường gặp: WBC (số lượng bạch cầu) giảm, tăng cân

Ít gặp: chỉ số xét nghiệm chức năng gan tăng SGOT (AST), SGPT (ALT) và bilirubin

Chưa biết: *tăng creatine phosphokinase huyết*

Tổn thương, ngộ độc và các biến chứng của thủ thuật

Thường gặp: chấn thương do tai nạn, gãy xương, trầy da.

Ít gặp: té ngã

*Viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân đang điều trị với gabapentin. Tuy nhiên, mối liên quan nhân quả với gabapentin chưa được biết.

Nhiễm trùng hô hấp, viêm tai giữa, co giật và viêm phế quản chỉ được báo cáo trong 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 cũng đã được báo cáo thường gặp.

Báo cáo các tác dụng không mong muốn nghi ngờ

Việc báo cáo các tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ sau khi thuốc được phê duyệt là rất quan trọng. Điều này cho phép tiếp tục theo dõi sự cân bằng giữa lợi ích/ nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia y tế được khuyến khích báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn đáng nghi ngờ nào.

11. QUÁ LIỀU

Chưa thấy các triệu ngộ độc cấp, đe dọa tính mạng khi dùng gabapentin với liều lên đến 49g. Các triệu chứng của quá liều bao gồm chóng mặt, nhìn đôi, nói líu lỉu, 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 thụ của gabapentin ở liều cao có thể làm hạn chế sự hấp thụ 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 đưa 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 độc gây tử vong của gabapentin khi nghiên cứu trên chuột đồng và chuột bạch với liều cao đến 8000 mg/kg. Các triệu chứng của ngộ độc cấp bao gồm: mất điều vận, khó thở, sa mí mắt, giảm hoạt động hoặc dễ bị kích động.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh khác

Mã ATC: N03AX12

Cơ chế tác động

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

Gabapentin có cấu trúc liên quan đến chất dẫn truyền thần kinh GABA (γ -aminobutyric acid) nhưng cơ chế tác dụng của nó lại khác với một số các thuốc khác mà có tương tác với các synapse của GABA, bao gồm valproate, barbiturates, benzodiazepines, các thuốc ức chế GABA transaminase, các thuốc ức chế sự thu hồi GABA, các chất chủ vận trên thụ thể của GABA và các tiền chất của GABA. Các nghiên cứu trên invitro sử dụng gabapentin đã được gắn chất phóng xạ đã mô tả có một vị trí gắn peptide mới ở các mô não ở chuột bao gồm vùng vỏ não mới và vùng chân hải mã, đặc tính này có thể liên quan đến tác dụng chống co giật của gabapentin và các dẫn chất có cấu trúc tương tự nó. Tuy nhiên, việc nhận diện và chức năng của vị trí gắn kết với gabapentin vẫn còn phải được làm rõ.

Gabapentin ở liều có hiệu quả lâm sàng không gắn kết với thụ thể của các thuốc thông thường khác hay của các chất dẫn truyền thần kinh ở não bao gồm GABAA, GABAB, benzodiazepine, glutamate, glycine hay các thụ thể của N-methyl-d-aspartate.

In vitro, gabapentin không tương tác với các kênh natri và như vậy nó khác với phenytoin và carbamazepine. gabapentin làm giảm một phần các đáp ứng đối với chất chủ vận của glutamate N-methyl-d-aspartate (NMDA) ở vài hệ thống xét nghiệm trên invitro, nhưng chỉ với các nồng độ > 100 mM mà các nồng độ này không thể đạt được ở trên invivo. Gabapentin làm giảm nhẹ sự giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh có cấu trúc monoamine trên invitro. Sử dụng gabapentin cho chuột làm tăng sự tích lũy GABA ở một số vùng ở não theo một cách thức tương tự như là natri valproate, mặc dù là ở các vùng não khác nhau. Mọi liên quan của các tác dụng khác nhau này của gabapentin với tác dụng chống co giật của nó vẫn còn phải được thiết lập. Trên động vật, gabapentin xâm nhập dễ dàng vào não và ngăn ngừa các cơn động kinh do bị sốc điện, do các tác nhân gây co giật hoá học bao gồm các chất ức chế sự tổng hợp của GABA, và các cơn động kinh trên những mô hình gây động kinh.

13. 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 (phần liều được hấp thu) có xu hướng giảm khi tăng liều. Sinh khả dụng tuyệt đối của viên nang gabapentin 300 xấp xỉ 60%. Thức ăn, bao gồm cả các chế độ ăn nhiều chất béo, không có ảnh hưởng lên dược động học của gabapentin.

Dược động học của Gabapentin không bị ảnh hưởng khi dùng liều lặp lại. Mặc dù nồng độ gabapentin trong huyết tương nói chung là từ 2 μg / ml đến 20 μg / ml trong các nghiên cứu lâm sàng, nhưng nồng độ này không dự đoán được tính an toàn hoặc hiệu quả. Các thông số dược động học được đưa ra trong Bảng 3.

Bảng 3. Tóm tắt các thông số dược động học trung bình ở trạng thái ổn định (% CV) 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} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4,02	(24)	5,74	(38)	8,71	(29)
t_{max} (hr)	2,7	(18)	2,1	(54)	1,6	(76)

T _{1/2} (hr)	5,2	(12)	10,8	(89)	10,6	(41)
AUC (0-8) μg•hr/mL)	24,8	(24)	34,5	(34)	8,71	(29)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

NA = chưa được biết

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 hằng định tương ứng trong huyết tương. Gabapentin được bài tiết qua sữa mẹ.

Chuyển hóa

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

Đào thải

Gabapentin được đào thải dưới dạng không đổi qua thận. Thời gian bán thải của gabapentin không phụ thuộc liều, trung bình từ 5 – 7 giờ.

Ở các bệnh nhân cao tuổi và ở các bệnh nhân có chức năng thận bị suy giảm, sự đào thải của gabapentin ra khỏi huyết tương bị giảm. Hệ số đào thải, độ đào thải ra khỏi huyết tương, độ đào thải qua thận của gabapentin tỷ lệ thuận trực tiếp với độ thanh thải creatinine.

Gabapentin được loại trừ ra khỏi huyết tương bởi quá trình thẩm phân lọc máu. Do đó cần điều chỉnh liều ở các bệnh nhân có chức năng thận suy giảm hay đang phải thẩm phân lọc máu.

Các đặc tính dược động học của gabapentin ở trẻ em đã được xác định trên 50 đối tượng mạnh khỏe từ 1 tháng tuổi đến 12 tuổi. Nhìn chung, nồng độ của gabapentin trong huyết tương ở trẻ em > 5 tuổi tương tự như ở người lớn.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 5 vỉ x 10 viên nang cứng.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C, tránh ẩm và tránh ánh nắng trực tiếp.

16. HẠN DÙNG: 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở (TCCS)

18. SẢN XUẤT BỞI: UNISON PHARMACEUTICALS PVT. LTD.

C/6, Steel Town, Opp. Nova Petro, Moraiya, Ta.- Sanand, Dist.: Ahmedabad-382213, Gujarat, India (Ấn Độ)

