



Rx - Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

NUPENTIN CAPSULES 300 MG

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng chứa:

Thành phần dược chất: Gabapentin 300mg

Thành phần tá dược: Mannitol, tinh bột ngô, talc tinh khiết, magnesi stearat, vỏ nang cứng cỡ số "0" (Titan dioxit, oxid sắt vàng, gelatin, nước tinh khiết, SLS).

2. DẠNG BẢO CHẾ: Viên nang cứng

Mô tả: Nang gelatin cứng cỡ số "0", màu ngà, được in "G 300" trên nắp nang và thân nang bằng mực đen, chứa bột tinh thể màu trắng đến trắng ngà.

3. CHỈ ĐỊNH

Động kinh

Gabapentin được chỉ định đơn trị liệu trong điều trị các cơn động kinh cục bộ có hay không kèm theo các cơn toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên.

Gabapentin được chỉ định như một liệu pháp hỗ trợ trong điều trị các cơn động kinh cục bộ có hay không kèm theo các cơn toàn thể thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

Điều trị đau thần kinh

Gabapentin được chỉ định điều trị đau thần kinh, ví dụ như bệnh lý thần kinh ở bệnh nhân đái tháo đường và đau sau zona ở người lớn.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Nupentin chỉ có sẵn với hàm lượng 300 mg và có thể không đáp ứng được tất cả các liều khuyến cáo như bên dưới. Do đó, đối với những bệnh nhân cần sử dụng các liều không phải là bội số của 300 mg, cần dùng thuốc chứa gabapentin khác có dạng bào chế và hàm lượng phù hợp hơn trong các trường hợp này.

Liều dùng

Đối với tất cả chỉ định, liệu trình điều chỉnh liều khi khởi đầu điều trị được mô tả trong Bảng 1, được khuyến cáo cho người lớn và thiếu niên từ 12 tuổi trở lên. Hướng dẫn về liều cho trẻ em dưới 12 tuổi được cung cấp ở phần sau của mục này.

Bảng 1		
Bảng liều: Điều chỉnh liều ban đầu		
Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
300 mg dùng 1 lần mỗi ngày	300 mg dùng 2 lần mỗi ngày	300 mg dùng 3 lần mỗi ngày

Ngừng gabapentin

Theo thực hành lâm sàng hiện hành, nếu phải ngừng gabapentin, khuyến cáo nên giảm liều gabapentin dần dần trong tối thiểu 1 tuần trước khi ngừng hẳn bất kể chỉ định.

Động kinh

Động kinh thường cần điều trị lâu dài. Liều được xác định bởi bác sỹ điều trị tùy theo khả năng dung nạp của từng bệnh nhân và hiệu quả điều trị.

Người lớn và thiếu niên

Trong các thử nghiệm lâm sàng, khoảng liều có hiệu quả của gabapentin là từ 900 mg/ngày đến 3600 mg/ngày. Có thể bắt đầu điều trị bằng cách điều chỉnh liều theo Bảng 1 hoặc bằng cách sử dụng 300 mg dùng 3 lần/ngày (TID) vào Ngày 1. Sau đó, dựa trên đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân đối với thuốc, có thể tăng liều với mức tăng 300 mg/ngày mỗi 2-3 ngày đến liều tối đa 3600 mg/ngày. Có thể điều chỉnh liều gabapentin chậm hơn tùy theo bệnh nhân. Thời gian tối thiểu để đạt liều 1800 mg/ngày tổng cộng là 1 tuần, để đạt liều 2400 mg/ngày tổng cộng là 2 tuần và để đạt liều 3600 mg/ngày tổng cộng là 3 tuần. Liều dùng lên đến 4800 mg/ngày được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng nhân mở dài hạn. Tổng liều hàng ngày nên được chia làm 3 liều đơn, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không nên vượt quá 12 giờ để tránh bùng phát các cơn co giật.

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên

Liều khởi đầu nên nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/kg/ngày và đạt được liều có hiệu quả bằng cách điều chỉnh tăng liều trong khoảng thời gian khoảng 3 ngày. Liều có hiệu quả của gabapentin ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là 25 đến 35 mg/kg/ngày. Các liều 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 làm 3 liều đơn, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không nên vượt quá 12 giờ.

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

Đau thần kinh ngoại vi ở người lớn

Người lớn

Có thể khởi đầu điều trị bằng cách điều chỉnh liều như được mô tả trong Bảng 1. Một lựa chọn khác là dùng liều khởi đầu 900 mg/ngày chia thành ba liều đều nhau. Sau đó, dựa theo đáp ứng và khả năng dung nạp của từng bệnh nhân đối với thuốc, có thể tăng liều với mức tăng 300 mg/ngày mỗi 2-3 ngày đến liều tối đa là 3600 mg/ngày. Có thể điều chỉnh liều gabapentin chậm hơn tùy theo bệnh nhân. Thời gian tối thiểu để đạt liều 1800

mg/ngày tổng cộng là 1 tuần, để đạt liều 2400 mg/ngày tổng cộng là 2 tuần và để đạt 3600 mg/ngày tổng cộng là 3 tuần.

Trong điều trị bệnh đau thần kinh ngoại biên như bệnh lý thần kinh ở bệnh nhân đái tháo đường và đau sau zona, tính an toàn và hiệu quả chưa được kiểm chứng trong các nghiên cứu lâm sàng đối với thời gian điều trị trên 5 tháng. Nếu một bệnh nhân cần phải dùng thuốc trên 5 tháng để điều trị đau thần kinh ngoại biên, bác sỹ điều trị cần đánh giá tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và xác định có cần điều trị bổ sung hay không.

Hướng dẫn cho tất cả các chỉ định

Ở những bệnh nhân có sức khỏe kém, như nhẹ cân, sau khi ghép tạng, v.v... nên điều chỉnh liều chậm hơn, bằng cách sử dụng các liều thấp hơn hoặc tăng khoảng cách giữa các liều khi tăng liều.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Có thể cần điều chỉnh liều cho những bệnh nhân cao tuổi do suy giảm chức năng thận theo độ tuổi. Buồn ngủ, phù ngoại biên và suy nhược có thể thường gặp hơn ở những bệnh nhân cao tuổi.

Suy thận

Điều chỉnh liều được khuyến cáo ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận như được mô tả trong Bảng 2 và/hoặc những bệnh nhân đang được lọc máu. Viên nang gabapentin 100 mg có thể được sử dụng để đáp ứng các khuyến cáo về liều cho những bệnh nhân bị suy thận.

BẢNG 2	
Liều gabapentin ở người lớn dựa trên chức năng thận	
Độ thanh thải Creatinine (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 liều. Liều đã giảm được dành cho bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinine < 79 mL/phút).

^b Liều 150 mg hàng ngày nên được dùng bằng cách dùng 300 mg cách ngày.

^c Đối với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine < 15 mL/phút, liều hàng ngày nên được giảm tỷ lệ với độ thanh thải creatinine (như bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 7,5 mL/phút nên nhận một nửa liều hàng ngày mà những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine 15 mL/phút được nhận).

Sử dụng ở những bệnh nhân đang được lọc máu

Đối với những bệnh nhân vô niệu đang được lọc máu mà chưa từng nhận gabapentin, khuyến cáo sử dụng một liều tải 300 đến 400 mg, sau đó giảm xuống 200 đến 300 mg gabapentin sau mỗi 4 giờ lọc máu. Vào những ngày không lọc máu, không nên điều trị bằng gabapentin.

Đối với những bệnh nhân suy thận đang được lọc máu, liều duy trì của gabapentin nên được dựa trên khuyến cáo về liều trong Bảng 2. Để bổ sung cho liều duy trì, khuyến cáo bổ sung liều 200 đến 300 mg sau mỗi 4 giờ lọc máu.

Cách dùng

Gabapentin được dùng đường uống, có thể dùng cùng hoặc không cùng thức ăn. Thuốc nên được nuốt nguyên viên cùng với đủ lượng chất lỏng cần thiết (ví dụ như một cốc nước).

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định gabapentin ở các bệnh nhân quá mẫn cảm với gabapentin hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng trên da (SCARs)

Các phản ứng ngoại ý nghiêm trọng trên da (SCARs) bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS), hoại tử thượng bì nhiễm độc (TEN) và phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân (DRESS), có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo là có liên quan đến việc điều trị bằng gabapentin. Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được tư vấn về các dấu hiệu và triệu chứng và theo dõi chặt chẽ các phản ứng trên da. Nếu các dấu hiệu và triệu chứng của các phản ứng này xuất hiện, nên ngừng gabapentin ngay lập tức và xem xét điều trị thay thế.

Nếu bệnh nhân đã phát triển một phản ứng nghiêm trọng như SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng gabapentin, không được sử dụng gabapentin trở lại tại bất kỳ thời điểm nào cho bệnh nhân này.

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, phù môi, họng và lưỡi, và tụt huyết áp cần điều trị khẩn cấp. Bệnh nhân nên được hướng dẫn ngừng sử dụng gabapentin và tìm kiếm biện pháp chăm sóc y tế ngay nếu gặp các dấu hiệu hoặc triệu chứng sốc phản vệ.

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 nhiều chỉ định. Một phân tích tổng hợp của các thử nghiệm đối chứng với giả dược, phân bổ ngẫu nhiên thuốc chống động kinh cho thấy tăng nhẹ ý nghĩ và hành vi tự sát. Cơ chế của nguy cơ này vẫn chưa được rõ. Các trường hợp có ý nghĩ và

hành vi tự sát đã được ghi nhận ở những bệnh nhân được điều trị bằng gabapentin sau khi đưa thuốc ra thị trường.

Do đó, bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) nên tìm đến tư vấn y tế khi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự sát nổi lên. Bệnh nhân nên được theo dõi về các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự sát và cân nhắc điều trị phù hợp. Ngừng điều trị bằng gabapentin nên được cân nhắc trong trường hợp có ý nghĩ và hành vi tự sát.

Viêm tụy cấp

Nếu một bệnh nhân phát triển viêm tụy cấp khi điều trị với gabapentin, nên cân nhắc ngừng gabapentin.

Co giật

Mặc dù chưa có bằng chứng về các cơn co giật hồi ứng do gabapentin, nhưng việc ngừng đột ngột các thuốc chống co giật ở những bệnh nhân động kinh có thể làm xuất hiện trạng thái động kinh ở bệnh nhân.

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, một số bệnh nhân có thể bị tăng tần suất co giật hoặc khởi phát co giật kiểu mới với gabapentin.

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, việc cố gắng ngưng dùng các thuốc chống động kinh dùng đồng thời ở bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp điều trị dùng nhiều hơn một loại thuốc chống động kinh, nhằm tiến đến chỉ dùng đơn độc gabapentin có tỷ lệ thành công thấp.

Gabapentin không được xem là có hiệu quả chống lại các cơn co giật toàn thân nguyên phát, chẳng hạn như vắng ý thức hoặc có thể làm cơn co giật nặng thêm ở một số bệnh nhân. Vì vậy, gabapentin cần được dùng thận trọng ở bệnh nhân bị co giật hỗn hợp bao gồm vắng ý thức.

Điều trị bằng gabapentin có liên quan đến chứng chóng mặt và buồn ngủ, việc này có thể làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn (té ngã). Có báo cáo sau khi thuốc được lưu hành về chứng lú lẫn, bất tỉnh và sa sút tinh thần. Vì vậy, cần khuyến nghị bệnh nhân sử dụng thuốc thận trọng cho đến khi bệnh nhân quen thuộc với các ảnh hưởng có thể có của thuốc.

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

Những bệnh nhân phải sử dụng đồng thời gabapentin với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm opioid, cần được theo dõi cẩn thận các dấu hiệu và triệu chứng của ức chế hệ thần kinh trung ương như buồn ngủ, giảm tỉnh táo và ức chế hô hấp. Bệnh nhân sử dụng đồng thời gabapentin và morphin có thể làm tăng nồng độ gabapentin. Liều của gabapentin hoặc việc sử dụng đồng thời với thuốc ức chế CNS bao gồm opioid nên được giảm một cách phù hợp.

Cần cẩn trọng khi kê đơn gabapentin đồng thời với opioid do nguy cơ ức chế hệ thần kinh trung ương. Trong một nghiên cứu bệnh chứng lồng thuẫn tập, quan sát, dựa trên quần thể ở những người dùng opioid, việc kê đơn đồng thời opioid và gabapentin có liên quan đến gia tăng nguy cơ tử vong do opioid so với kê đơn một mình opioid (tỷ số chênh 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 trầm trọng. Bệnh nhân có chức năng hô hấp bị tổn thương, bệnh hô hấp hoặc bệnh thần kinh, suy thận, sử dụng đồng thời với thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương và người cao tuổi có nguy cơ gặp phải phản ứng trầm trọng này cao hơn. Điều chỉnh liều có thể cần thiết ở những bệnh nhân này.

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Chưa có nghiên cứu được thực hiện một cách hệ thống với gabapentin ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên. Trong một nghiên cứu mù đôi ở những bệnh nhân đau thần kinh, buồn ngủ, phù ngoại biên và suy nhược xuất hiện ở tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với những bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Ngoài những phát hiện này, các xét nghiệm lâm sàng ở nhóm tuổi này không chỉ ra biến cố ngoại ý khác biệt so với những gì ghi nhận được ở những bệnh nhân trẻ tuổi hơn.

Trẻ em

Ảnh hưởng của việc điều trị bằng gabapentin trong thời gian dài (trên 36 tuần) trên khả năng học tập, trí tuệ và sự phát triển của trẻ em và trẻ vị thành niên chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, lợi ích của việc điều trị kéo dài phải vượt trội so với nguy cơ có thể xảy ra.

Sử dụng sai, lạm dụng và phụ thuộc thuốc

Gabapentin có thể gây phụ thuộc thuốc, có thể xuất hiện ở các liều điều trị. Các trường hợp sử dụng sai và lạm dụng thuốc đã được báo cáo. Những bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ sử dụng sai, lạm dụng và phụ thuộc gabapentin cao hơn, nên sử dụng gabapentin một cách thận trọng ở những bệnh nhân này. Trước khi kê đơn gabapentin, nên đánh giá cẩn thận nguy cơ sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc thuốc ở bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị bằng gabapentin nên được theo dõi về các triệu chứng của sử dụng sai, lạm dụng và phụ thuộc thuốc như các hành vi tìm kiếm thuốc, tăng liều, phát triển sự dung nạp.

Triệu chứng ngừng thuốc

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn với gabapentin, các triệu chứng ngừng thuốc đã được ghi nhận. Các triệu chứng ngừng thuốc có thể xuất hiện nhanh chóng sau khi ngừng thuốc, thường trong vòng 48 giờ. Các triệu chứng thường gặp nhất bao gồm lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau, đổ mồ hôi, run, đau đầu, trầm cảm, cảm giác bất thường,

chóng mặt và khó chịu. Sự xuất hiện của các triệu chứng ngừng thuốc sau khi ngừng gabapentin có thể cho thấy sự phụ thuộc thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu cần ngừng điều trị bằng gabapentin, khuyến cáo nên thực hiện ngừng thuốc một cách từ từ trong tối thiểu là 1 tuần bất kể chỉ định.

Các kết quả xét nghiệm

Kết quả dương tính giả đã được báo cáo với các xét nghiệm sử dụng que nhúng bán định lượng để phát hiện protein niệu. Vì vậy, nên đánh giá lại kết quả dương tính của xét nghiệm que nhúng bằng một phương pháp dựa trên nguyên tắc phân tích khác như phương pháp Biuret, phương pháp đo độ đục, hoặc phương pháp nhuộm, hoặc sử dụng các phương pháp thay thế này ngay từ ban đầu.

Tá dược:

Thuốc có chứa mannitol, có thể có tác dụng nhuận tràng nhẹ.

Thuốc có chứa dưới 1 mmol natri (23 mg) cho mỗi viên nang, do đó, có thể được xem là "không chứa natri".

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

Phụ nữ có thai

Nguy cơ liên quan đến đông kinh và các thuốc chống đông kinh nói chung

Bác sỹ chuyên khoa cần tư vấn cho phụ nữ có khả năng mang thai, đặc biệt là phụ nữ đang có kế hoạch mang thai và phụ nữ có thai về nguy cơ đối với thai nhi gây ra bởi các cơn co giật và thuốc chống động kinh. Sự cần thiết của việc điều trị bằng thuốc chống động kinh cần được xem xét khi một phụ nữ có kế hoạch mang thai. Ở những phụ nữ đang được điều trị động kinh, không được ngừng thuốc chống động kinh một cách đột ngột vì việc này có thể dẫn đến bùng phát các cơn co giật, điều này có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho cả mẹ và trẻ. Nên ưu tiên đơn trị liệu ngay khi có thể vì điều trị bằng nhiều thuốc chống động kinh có thể liên quan đến nguy cơ dị tật bẩm sinh cao hơn so với chỉ dùng một loại thuốc, tùy theo loại thuốc chống động kinh.

Nguy cơ liên quan đến gabapentin

Gabapentin qua được nhau thai người.

Dữ liệu từ một nghiên cứu quan sát Bắc Âu trên hơn 1.700 phụ nữ mang thai có tiếp xúc với gabapentin trong 3 tháng đầu tiên của thai kỳ cho thấy nguy cơ dị tật bẩm sinh ở trẻ tiếp xúc với gabapentin không cao hơn so với trẻ không tiếp xúc và so với trẻ tiếp xúc với pregabalin, lamotrigine và pregabalin hoặc lamotrigine. Cũng vậy, không có sự gia tăng nguy cơ của các rối loạn về sự phát triển thần kinh nào được ghi nhận ở trẻ em tiếp xúc với gabapentin trong thai kỳ.

Đã có bằng chứng tuy còn hạn chế về nguy cơ cân nặng sau sinh thấp và sinh non nhưng không chết lưu, tuổi thai thấp, điểm Apgar tại 5 phút thấp và tật đầu nhỏ ở trẻ sơ sinh của phụ nữ đã phơi nhiễm với gabapentin.

Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy độc tính về sinh sản.

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

Hội chứng ngừng thuốc ở trẻ sơ sinh đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh phơi nhiễm với gabapentin trong tử cung. Phơi nhiễm đồng thời với gabapentin và các opioid trong thai kỳ có thể làm gia tăng nguy cơ của hội chứng ngừng thuốc ở trẻ sơ sinh. Trẻ sơ sinh nên được giám sát chặt chẽ.

Phụ nữ cho con bú

Gabapentin được bài tiết qua sữa mẹ. Do chưa rõ ảnh hưởng của gabapentin trên trẻ đang trong thời kỳ bú sữa mẹ, nên thận trọng khi dùng gabapentin cho người mẹ trong thời kỳ cho con bú. Chỉ nên dùng gabapentin ở những người mẹ trong thời kỳ cho con bú nếu những lợi ích điều trị mang lại lớn hơn một cách rõ ràng so với các nguy cơ có thể xảy ra.

Khả năng sinh sản

Không có tác động trên 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 nhẹ hoặc vừa đến khả năng lái xe và vận hành máy móc. Gabapentin tác động lên hệ thần kinh trung ương và có thể gây ra buồn ngủ, chóng mặt hoặc các triệu chứng liên quan khác. Thậm chí ở mức độ nhẹ hoặc trung bình, các tác dụng không mong muốn này cũng có khả năng gây nguy hiểm cho bệnh nhân khi lái xe hay vận hành máy móc. Điều này đặc biệt đúng khi mới bắt đầu điều trị và sau khi tăng liều.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác:

Đã có các báo cáo tự phát và báo cáo trong y văn về sự ức chế hô hấp, giảm tỉnh táo, và tử vong liên quan đến việc sử dụng gabapentin đồng thời với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, bao gồm các opioid. Trong một vài báo cáo này, các tác giả xem phối hợp gabapentin với các opioid là một quan ngại đặc biệt đối với những bệnh nhân yếu, như bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân có bệnh nền về hô hấp nghiêm trọng, sử dụng nhiều loại thuốc và ở những người bị rối loạn lạm dụng thuốc.

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh (N=12), khi một viên nang giải phóng có kiểm soát 60 mg morphin được sử dụng 2 giờ trước khi dùng viên nang gabapentin 600 mg, diện tích dưới đường cong (AUC) của gabapentin tăng 44% so với khi dùng gabapentin không có morphin. Do đó, cần theo dõi cẩn thận đối với những bệnh nhân phải sử dụng đồng thời với các opioid về các dấu hiệu của ức chế thần kinh trung ương, như buồn ngủ, giảm tỉnh táo và ức chế hô hấp, liều của gabapentin hoặc opioid cần được giảm một cách phù hợp.

Không có tương tác giữa gabapentin và phenobarbital, phenytoin, acid valproic, hay carbamazepin.

Dược động học của gabapentin ở trạng thái hằng định là tương tự giữa các đối tượng khỏe mạnh và các bệnh nhân động kinh đang điều trị bằng các thuốc chống động kinh này.

Dùng đồng thời gabapentin và các thuốc tránh thai đường uống chứa norethindron và/hoặc ethinyl estradiol không làm ảnh hưởng đến các đặc tính dược động học ở trạng thái hằng định của cả hai thuốc.

Dùng đồng thời gabapentin với các thuốc kháng acid chứa muối nhôm và muối magesi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin đến 24%, do đó nên dùng gabapentin ít nhất là 2 giờ sau khi uống các thuốc kháng acid.

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

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

Tương kỵ:

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 phản ứng bất lợi quan sát thấy trong các nghiên cứu lâm sàng được tiến hành ở chứng động kinh (dùng phối hợp và đơn trị) và đau thần kinh được trình bày trong một danh sách duy nhất bên dưới theo phân loại và tần suất: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường 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 một phản ứng bất lợi được tìm thấy ở các tần suất khác nhau trong các nghiên cứu lâm sàng, phản ứng đó gắn với tần suất cao nhất được báo cáo.

Các phản ứng bổ sung được báo cáo từ việc sử dụng sau khi thuốc lưu hành được đưa vào là Chưa rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có) bằng chữ viết in nghiêng trong danh sách bên dưới.

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

Hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng	
Rất thường gặp	nhiễm virus
Thường gặp	viêm phổi, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn, viêm tai giữa
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Thường gặp	giảm bạch cầu

Hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Chưa rõ tần suất	<i>giảm tiểu cầu</i>
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	phản ứng dị ứng (ví dụ : nổi mề đay)
Chưa rõ tần suất	<i>triệu chứng quá mẫn (một phản ứng toàn thân với sự hiện diện của các triệu chứng khác nhau có thể bao gồm sốt, phát ban, viêm gan, sưng hạch, tăng bạch cầu ưa eosin, và đôi khi là các triệu chứng và dấu hiệu khác), sốc phản vệ</i>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Thường gặp	biếng ăn, tăng cảm giác ngon miệng
Ít gặp	tăng đường huyết (thường quan sát thấy nhất ở bệnh nhân đái tháo đường)
Hiếm gặp	tụt đường huyết (thường quan sát thấy nhất ở bệnh nhân đái tháo đường)
Chưa rõ tần suất	<i>giảm natri máu</i>
Rối loạn tâm thần	
Thường gặp	chóng đối, lú lẫn và rối loạn cảm xúc, trầm cảm, lo âu, căng thẳng, suy nghĩ bất thường
Ít gặp	kích động
Chưa rõ tần suất	<i>y nghĩ tự sát, ảo giác, phụ thuộc thuốc</i>
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp	buồn ngủ, chóng mặt, mất điều vận
Thường gặp	co giật, tăng động, loạn vận ngôn, mất trí nhớ, run, mất ngủ, đau đầu, các cảm giác như dị cảm, giảm cảm giác, khả năng phối hợp bất thường, rung giật nhãn cầu, tăng, giảm hoặc mất phản xạ
Ít gặp	giảm động, suy tinh thần
Hiếm gặp	mất ý thức
Chưa rõ tần suất	<i>các rối loạn vận động khác (ví dụ : múa giật múa vờn, rối loạn vận động, rối loạn trương lực cơ)</i>
Rối loạn mắt	
Thường gặp	rối loạn thị lực, chẳng hạn như nhược thị, song thị
Rối loạn tai và mê đạo	
Thường gặp	chóng mặt
Chưa rõ tần suất	<i>ù tai</i>
Rối loạn tim	

Hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
Ít gặp	đánh trống ngực
Rối loạn mạch	
Thường gặp	tăng huyết áp, giãn mạch
Rối loạn hô hấp, 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, viêm nướu, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, táo bón, khô miệng hoặc cổ họng, đầy hơi
Ít gặp	chứng khó nuốt
Chưa rõ tần suất	<i>viêm tụy</i>
Rối loạn gan mật	
Chưa rõ tần suất	<i>viêm gan, vàng da</i>
Rối loạn da và các mô dưới da	
Thường gặp	phù mắt, ban xuất huyết thường được mô tả nhất là các vết thâm tím do chấn thương thân thể, phát ban, ngứa, mụn
Chưa rõ tần suất	<i>Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, phù mạch, hồng ban đa dạng, rụng tóc, phát ban do thuốc kèm theo tăng bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng toàn thân</i>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Thường gặp	đau khớp, đau cơ, đau lưng, giật cơ
Chưa rõ tần suất	<i>tiêu cơ vân, rung giật cơ</i>
Rối loạn thận và tiết niệu	
Chưa rõ tần suất	<i>suy thận cấp, tiểu tiện không tự chủ</i>
Rối loạn hệ sinh sản và vú	
Thường gặp	bất lực
Chưa rõ tần suất	<i>phì đại vú, nữ hóa tuyến vú, rối loạn chức năng tình dục (bao gồm cả những thay đổi trong ham muốn tình dục, rối loạn xuất tinh và không đạt cực khoái)</i>
Rối loạn toàn thân và tình trạng tại nơi dùng thuốc	
Rất thường gặp	mệt mỏi, sốt
Thường gặp	phù ngoại biên, dáng đi bất thường, suy nhược, đau, khó chịu, hội chứng giống cúm
Ít gặp	phù toàn thân
Chưa rõ tần suất	<i>phản ứng ngừng thuốc*, đau ngực. Đột tử không giải thích được</i>



Hệ thống cơ quan	Phản ứng bất lợi của thuốc
	<i>đã được báo cáo, mặc dù mối quan hệ nhân quả với việc điều trị bằng gabapentin chưa được thiết lập)</i>
Các xét nghiệm	
Thường gặp	giảm số lượng bạch cầu, tăng cân
Ít gặp	tăng các giá trị xét nghiệm chức năng gan SGOT (AST), SGPT (ALT) và bilirubin
Chưa rõ tần suất	<i>tăng creatinine phosphokinase trong máu</i>
Chấn thương và ngộ độc	
Thường gặp	chấn thương do tai nạn, gãy xương, trầy xước
Ít gặp	tê ngã

* Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn với gabapentin, các triệu chứng ngừng thuốc đã được ghi nhận. Các triệu chứng ngừng thuốc có thể xuất hiện nhanh chóng sau khi ngừng thuốc, thường trong vòng 48 giờ. Các triệu chứng thường gặp nhất bao gồm lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau, đổ mồ hôi, run, đau đầu, trầm cảm, cảm giác bất thường, chóng mặt và khó chịu. Sự xuất hiện của các triệu chứng ngừng thuốc sau khi ngừng gabapentin có thể cho thấy sự phụ thuộc thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu cần ngừng điều trị bằng gabapentin, khuyến cáo nên thực hiện ngừng thuốc một cách từ từ trong tối thiểu là 1 tuần bất kể chỉ định.

Các trường hợp viêm tụy cấp khi đang điều trị với gabapentin đã được báo cáo. Mối quan hệ nhân quả với gabapentin hiện chưa được rõ.

Ở những bệnh nhân đang lọc máu do suy thận giai đoạn cuối, đã có báo cáo về bệnh cơ kèm tăng nồng độ creatin kinase.

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 động thường được báo cáo.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Ngộ độc cấp, đe dọa tính mạng chưa được quan sát với các liều gabapentin lên đến 49g. Các triệu chứng của quá liều bao gồm chóng mặt, nhìn đôi, nói líu lợ, buồn ngủ, bất tỉnh, 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 hơn 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.

Quá liều gabapentin, đặc biệt khi phối hợp với các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương khác có thể dẫn đến hôn mê.

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 gây chết của gabapentin ở chuột nhắt và chuột cống uống 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 dụng

Gabapentin dễ dàng đi vào não và ngăn chặn cơn co giật ở một số mô hình động kinh trên động vật. Gabapentin không có ái lực đối với cả thụ thể GABAA và GABAB và cũng không làm thay đổi sự chuyển hóa của GABA. Gabapentin không gắn với các thụ thể dẫn truyền thần kinh khác trong não và không tương tác với các kênh natri. Gabapentin gắn với ái lực cao vào tiểu đơn vị $\alpha 2\delta$ (alpha-2-delta) của các cổng dẫn truyền điện thế của kênh calci và việc gabapentin gắn với tiểu đơn vị $\alpha 2\delta$ được cho là có thể liên quan đến tác động kháng co giật của gabapentin ở động vật. Việc sàng lọc tại cổng dẫn truyền không gợi ý đích tác dụng nào khác của thuốc ngoài $\alpha 2\delta$.

Bằng chứng từ nhiều mô hình tiền lâm sàng cho thấy tác dụng dược lý của gabapentin có thể là do việc gắn với thụ thể $\alpha 2\delta$, do đó làm giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích trong các vùng thuộc hệ thần kinh trung ương. Điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến tác dụng kháng co giật của gabapentin. Sự liên quan giữa hoạt tính của gabapentin với tác dụng chống co giật trên người vẫn chưa được thiết lập.

Gabapentin cũng cho thấy hiệu quả trong nhiều mô hình đau tiền lâm sàng ở động vật. Việc gắn đặc hiệu gabapentin vào tiểu đơn vị $\alpha 2\delta$ được cho rằng sẽ dẫn đến nhiều hoạt động khác biệt mà các hoạt động này có thể là nguyên nhân của việc giảm đau trong mô hình động vật. Tác dụng giảm đau của gabapentin có thể ở trên tủy sống cũng như trong các trung tâm não cao hơn thông qua việc tương tác với các con đường ức chế đau hướng xuống. Sự liên quan của các tính chất tiền lâm sàng này với tác động lâm sàng trên người vẫn chưa được biết.

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 có xu hướng giảm khi tăng liều dùng. Sinh khả dụng tuyệt đối của gabapentin 300 mg là xấp xỉ 60%. Thức ăn, bao gồm cả chế độ ăn nhiều chất béo, không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng 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 gabapentin trong huyết tương nhìn chung nằm trong khoảng 2µg/mL và 20µg/mL, nhưng thông qua các nồng độ đó 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.

Tổng kết các thông số dược động học trung bình (%CV) của gabapentin ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương khi uống mỗi lần cách nhau 8 giờ						
Các 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} (µg/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₎ (µg•giờ/ml)	24,8	(24)	34,5	(34)	51,4	(27)
Ae% (%)	NA	NA	47,2	(25)	34,4	(37)

C_{max} : Nồng độ tối đa trong huyết tương ở 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 nồng độ theo thời gian ở trạng thái ổn định từ 0 đến 8 giờ sau khi dùng thuốc

Ae%: Phần trăm liều dùng được đào thải qua nước tiểu dưới dạng không đổi sau khi dùng thuốc từ 0- 8 giờ.

NA= Dữ liệu chưa có sẵn

Phân bố

Gabapentin không gắn với protein huyết tương và có thể tích phân bố 57,7 L. Ở các bệnh nhân 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 tồn tại trong sữa mẹ ở người mẹ đang 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 chỉ thải trừ qua thận dưới dạng không đổi. Thời gian bán thải trung bình của gabapentin là 5-7 giờ và phụ thuộc vào liều.

Ở các bệnh nhân cao tuổi và ở các bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, sự đào thải của gabapentin ra khỏi huyết tương 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 những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm hay ở những bệnh nhân 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 khỏe mạnh từ 1 tháng đến 12 tuổi. Nhìn chung, nồng độ của gabapentin trong huyết tương ở trẻ em > 5 tuổi tương tự như người lớn khi liều sử dụng dựa trên mg/kg.

Trong một nghiên cứu dược động học ở 24 trẻ em khỏe mạnh từ 1 đến 48 tháng tuổi, nồng độ thuốc trong máu (AUC) khoảng 30% thấp hơn, C_{max} thấp hơn và độ thanh thải theo trọng lượng cơ thể cao hơn so với trẻ em trên 5 tuổi.

Độ tuyến tính/ phi tuyến tính

Sinh khả dụng gabapentin (phần thuốc được hấp thu) giảm khi tăng liều, điều này cho thấy tính phi tuyến tính của các thông số dược động học bao gồm thông số sinh khả dụng (F), ví dụ: Ae%, CL/ F, Vd/ F. Dược động học về thải trừ (các thông số dược động học như là CLr và $T_{1/2}$ được mô tả tốt nhất bởi dược 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.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 3 vỉ x 10 viên nang

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C

16. HẠN DÙNG CỦA THUỐC: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

17. TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: USP + TCCS

18. TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED

Village Ganguwala, Paonta Sahib-173025, District Sirmour, Himachal Pradesh, Ấn Độ.

