

248/80

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 18/01/13

[Handwritten signature]



® PRESCRIPTION ONLY

NEURONTIN
300 mg GABAPENTIN

10x10 Capsules



NEURONTIN
300 mg GABAPENTIN

10x10 Capsules

Mfg. Date (vào)
Exp. Date (hết)
Lot No (số lô)

Each capsule contains Gabapentin 300 mg
Mỗi viên nang chứa 300mg Gabapentin

Store at controlled room temperature (15-30°C)
Bảo quản ở nhiệt độ phòng có kiểm soát (15-30°C)

DO NOT EXCEED PRESCRIBED DOSAGE
KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN
READ THE INSTRUCTION THOROUGHLY BEFORE USE

Indications, contra-indications, dosage and other information:
Please see the enclosed leaflet

Specification: Manufacturer

*Trademark



® THUỐC BÁN THEO ĐƠN

NEURONTIN
300 mg GABAPENTIN

Hộp 10 vỉ x 10 viên nang

KHÔNG DÙNG QUÁ LIỀU CHỈ ĐỊNH
ĐỂ XA TẦM TAY TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

SDK: VN-XXXX-XX
DNNK: XXXX

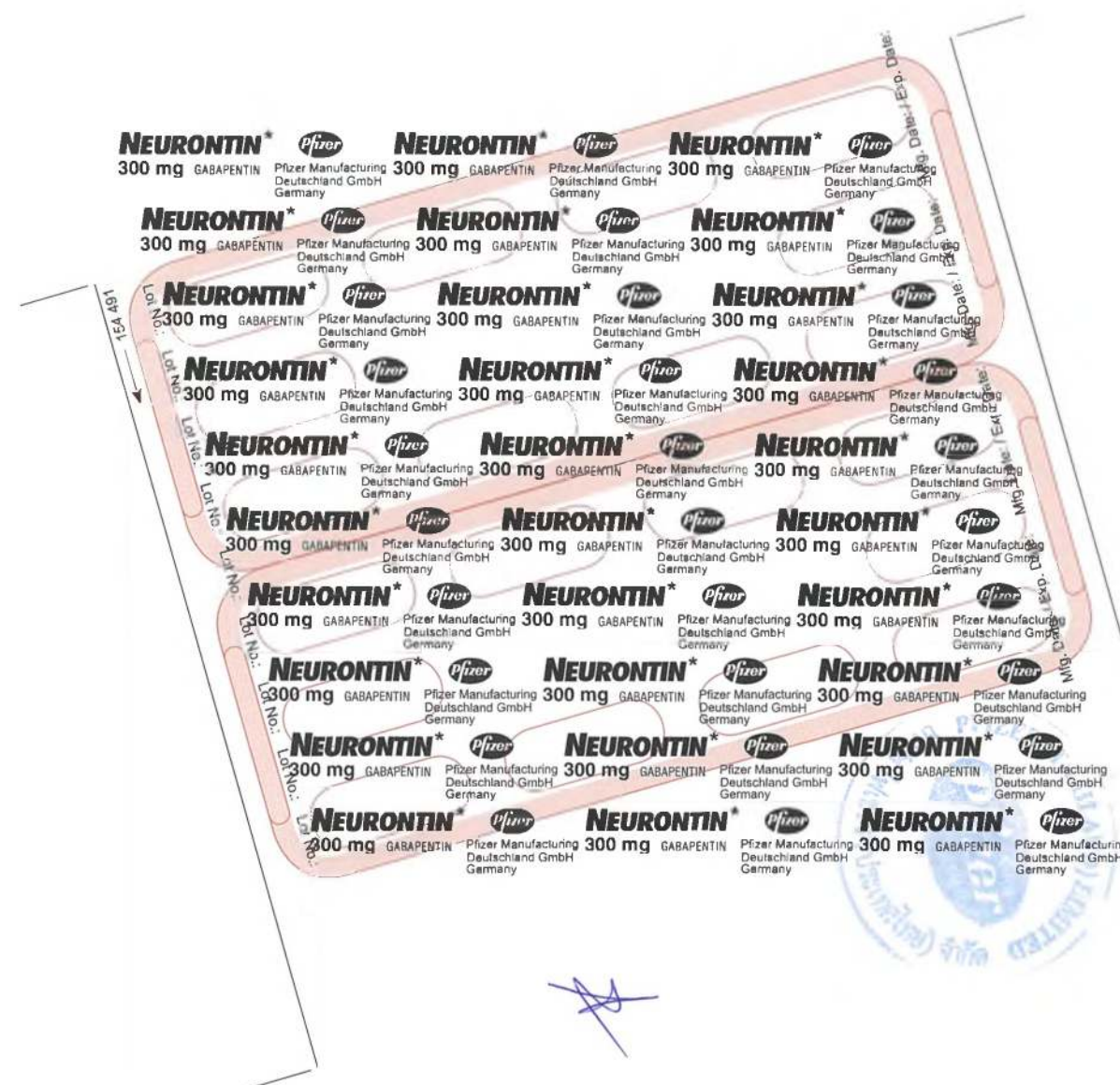
Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác:
Xin xem kỹ tờ hướng dẫn sử dụng.

Manufactured by (Sản xuất bởi):
Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1
79090 Freiburg, Germany

10x10 Capsules

NEURONTIN
300 mg GABAPENTIN





248/804



NEURONTIN*

CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT:

Chỉ sử dụng thuốc này theo đơn.

Không dùng quá liều đã được chỉ định.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Hãy tham khảo ý kiến bác sĩ để có thêm thông tin.

Hãy thông báo cho bác sĩ biết nếu xảy ra bất kỳ tác dụng ngoại ý nào.

Không sử dụng thuốc đã quá hạn dùng.

Để thuốc ngoài tầm với của trẻ em.

1. TÊN SẢN PHẨM

NEURONTIN, NORMATOL, EQUIPAX, GABAPENTIN PD

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH TÍNH

Gabapentin được bào chế dưới dạng viên nang chứa 100 mg, 300 mg, và 400 mg hoạt chất thuốc dùng đường uống.

Gabapentin cũng được bào chế dưới dạng viên nén 600 mg và 800 mg.

Gabapentin ở dưới dạng tinh thể rắn có màu từ trắng đến trắng ngà, dễ dàng tan trong nước và trong dung dịch của cả acid và base trong nước.

3. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nang, viên nén

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1. Chỉ định điều trị

Đông kinh:

Gabapentin được chỉ định như là đơn trị liệu trong điều trị các cơn động kinh cục bộ có hay không kèm theo các cơn toàn bộ thứ phát ở người lớn và trẻ em trên 12 tuổi. Độ an toàn và hiệu quả của phác đồ đơn trị liệu Gabapentin ở trẻ em dưới 12 tuổi còn chưa được thiết lập. (Xem phần 4.2 **Liều dùng và phương pháp sử dụng: Động kinh: Người lớn và trẻ em nhi khoa trên 12 tuổi**).

Gabapentin được chỉ định như một điều trị hỗ trợ trong điều trị các cơn động kinh cục bộ có hay không kèm theo các cơn toàn bộ thứ phát ở người lớn và trẻ em từ 3 tuổi trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị hỗ trợ, sử dụng Gabapentin ở bệnh nhân nhi khoa dưới 3 tuổi vẫn chưa được thiết lập. (Xem phần 4.2 **Liều dùng và phương pháp sử dụng: Động kinh: bệnh nhân nhi khoa từ 3-12 tuổi**)

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Đau thần kinh

Gabapentin được chỉ định điều trị đau thần kinh ở người lớn từ 18 tuổi trở lên. Độ an toàn và hiệu quả của Gabapentin ở bệnh nhân dưới 18 tuổi chưa được thiết lập.

4.2. Liều dùng và phương pháp sử dụng

Tổng quát:

Gabapentin được dùng đường uống, uống cùng hay không cùng thức ăn.

Khi đánh giá về lâm sàng, cần giảm liều, ngừng thuốc hay thay thế bằng một thuốc được lựa chọn khác, công việc này nên tiến hành từ từ trong thời gian tối thiểu 1 tuần.

Trong điều trị bệnh động kinh:

Cho người lớn và bệnh nhân nhi khoa trên 12 tuổi:

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng khoảng liều có hiệu quả của Gabapentin là từ 900 đến 3600 mg/ngày. Có thể bắt đầu điều trị bằng cách sử dụng 300 mg, 3 lần/ngày (TID) ở ngày 1, hoặc bằng cách chuẩn liều như được mô tả ở BẢNG 1. Sau đó, liều có thể được tăng lên tới liều tối đa 3600 mg/ngày chia làm 3 lần bằng nhau. 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 (TID) không nên vượt quá 12 giờ để tránh các cơn co giật bùng phát.

BẢNG 1			
BẢNG LIỀU – CHUẨN LIỀU BAN ĐẦU			
Liều	Ngày 1	Ngày 2	Ngày 3
900 mg	300 mg QD ^a	300 mg BID ^b	300 mg TID ^c

^aQD = 1 lần/ngày

^bBID = 2 lần/ngày

^cTID = 3 lần/ngày

Cho các bệnh nhân nhi khoa tuổi từ 3-12 tuổi:

Liều khởi đầu nên trong khoảng từ 10-15 mg/kg/ngày chia thành các liều bằng nhau (3 lần/ngày), và liều có hiệu lực đạt được bằng cách chuẩn liều trên trong khoảng 3 ngày. Liều có hiệu lực của gabapentin ở bệnh nhân nhi từ 5 tuổi trở lên là từ 25-35 mg/kg/ngày chia thành các liều bằng nhau (3 lần/ngày). Liều có hiệu lực ở bệnh nhân nhi khoa từ 3 tuổi đến dưới 5 tuổi là 40 mg/kg/ngày chia thành các liều bằng nhau (3 lần/ngày). Trong các nghiên cứu lâm sàng dài hạn, các liều lên tới 50 mg/kg/ngày được dung nạp tốt. Khoảng thời gian cách quãng tối đa giữa các liều không nên vượt quá 12 giờ.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Việc theo dõi nồng độ của Gabapentin trong huyết tương nhằm tối ưu hóa trị liệu với Gabapentin là không cần thiết. Hơn thế 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.

Trong điều trị đau thần kinh ở người lớn:

Liều khởi đầu là 900 mg/kg chia làm 3 liều nhỏ bằng nhau và tăng lên nếu cần thiết, tùy theo đáp ứng, liên quan đến liều tối đa 3600 mg/ngày. Điều trị nên được khởi đầu bằng cách chuẩn liều như mô tả ở BẢNG 1.

Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị đau thần kinh hay bị động kinh có suy giảm chức năng 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.

BẢNG 2	
LIỀU CỦA GABAPENTIN Ở NGƯỜI LỚN THEO 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	150 ^b -300

^aTổng liều hàng ngày nên được dùng theo phác đồ 3 lần/ngày. Các liều được dùng để điều trị các bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải Creatinine > 80 mL/phút) nằm trong khoảng từ 900 đến 3600 mg/ngày. Liều được giảm xuống ở các bệnh nhân suy thận (độ thanh thải Creatinine < 79 mL/phút)

^bNên được dùng 300 mg cách ngày.

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 khởi đầu 300-400 mg, sau đó giảm xuống 200-300 mg Gabapentin sau mỗi 4 giờ thẩm phân lọc máu.

4.3. Chống chỉ định

Chống chỉ định Gabapentin ở các bệnh nhân quá mẫn cảm với Gabapentin hay bất kì thành phần nào của thuốc.



4.4. Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng

Tổng quát:

Mặc dù chưa có các bằng chứng về các cơn động kinh bùng phát với Gabapentin, nhưng sự 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. (Xem phần **4.2 Liều dùng và phương pháp sử dụng – Tổng quát**).

Nhìn chung Gabapentin không có hiệu quả trong điều trị các cơn động kinh vắng ý thức.

Bệnh nhân khi điều trị gabapentin đồng thời với morphine có dẫn tới tăng nồng độ gabapentin. Cần quan sát bệnh nhân cẩn thận về các dấu hiệu ức chế hệ thần kinh trung ương, như ngủ gà, và cần giảm thích hợp liều gabapentin hoặc morphine. (Xem phần 4.5 – **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác**).

Phát ban do thuốc cùng tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS)

Các phản ứng quá mẫn toàn thân, nghiêm trọng, đe dọa tính mạng như Phát ban do thuốc cùng tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân (DRESS) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng các thuốc chống động kinh bao gồm cả Gabapentin.

Cần lưu ý sự bắt đầu sớm các phản ứng quá mẫn, như sốt hay bệnh hạch bạch huyết, có thể xuất hiện dù không phát ban. Nếu những dấu hiệu hay triệu chứng này xuất hiện, cần đánh giá tình trạng bệnh nhân ngay lập tức. Nên ngừng sử dụng Gabapentin nếu chưa tìm được nguyên nhân khác dẫn đến các dấu hiệu và triệu chứng này.

Thông tin dành cho bệnh nhân:

Để đảm bảo việc sử dụng Gabapentin an toàn và hiệu quả, cần trao đổi những thông tin và hướng dẫn sau đây với bệnh nhân:

1. Thông báo cho bác sỹ biết về bất kỳ thuốc nào, kê đơn hay không kê đơn, rượu, hoặc các thuốc mà họ đang sử dụng hay có kế hoạch sử dụng trong thời gian điều trị với Gabapentin.
2. Phải thông báo cho bác sỹ biết nếu họ có thai hoặc nếu họ đang có kế hoạch có thai, hoặc nếu họ có thai khi đang dùng Gabapentin.
3. Gabapentin được bài tiết qua sữa người, ảnh hưởng của Gabapentin trên những đứa trẻ đang trong thời kỳ bú sữa mẹ còn chưa được biết, do đó bệnh nhân cần phải thông báo cho các bác sỹ biết nếu họ đang trong thời kỳ cho con bú. (Xem phần **4.6 – Có thai và cho con bú: Sử dụng ở các bà mẹ trong thời kỳ cho con bú**).
4. Gabapentin có thể làm giảm khả năng lái xe hay vận hành máy móc có độ nguy hiểm cao. Do đó không lái xe và vận hành các máy có độ nguy hiểm cao



cho đến khi biết chắc rằng thuốc này không làm ảnh hưởng khả năng tham gia vào các hoạt động này.

5. Không được để khoảng cách giữa các liều dùng của Gabapentin vượt quá 12 giờ để phòng ngừa bùng phát các cơn co giật.
6. Trước khi bắt đầu điều trị bằng gabapentin, bệnh nhân nên được hướng dẫn rằng phát ban hoặc các dấu hiệu, triệu chứng quá mẫn như sốt hay bệnh hạch bạch huyết có thể dẫn đến biến cố y khoa nghiêm trọng. Bệnh nhân cần báo cáo ngay cho bác sỹ những dấu hiệu này nếu gặp phải.

4.5. Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Morphine:

Trong một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh (N=12), khi chỉ định viên nang morphine 60 mg giải phóng có kiểm soát 2 giờ trước khi dùng viên nang gabapentin 600 mg, diện tích trung bình dưới đường cong (AUC) của gabapentin tăng 44% so với khi chỉ định gabapentin không có morphine. Điều này kết hợp với tăng ngưỡng đau (test co mạch trong điều kiện lạnh - cold pressor test). Ý nghĩa lâm sàng của những thay đổi này chưa được xác định. Các giá trị thông số dược động học của morphine không bị ảnh hưởng khi chỉ định gabapentin 2 giờ sau khi dùng morphine. Tác dụng phụ của opioid trung gian quan sát được liên quan tới việc kết hợp morphine và gabapentin không khác biệt có ý nghĩa so với kết hợp morphine và giả dược. Tầm quan trọng của tương tác ở các liều khác không được biết. (Xem phần 4.4 – Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng – Tổng quát).

Không quan sát thấy có sự tương tác nào giữa Gabapentin và phenobarbital, phenytoin, acid valproic, hay carbamazepine. Các đặc tính dược động học của Gabapentin ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương là tương tự giữa các đối tượng khỏe mạnh và các bệnh nhân có bệnh động kinh đang điều trị bằng các thuốc chống động kinh này.

Dùng đồng thời Gabapentin và các thuốc tránh thai chứa norethindrone và/hoặc ethinyl estradiol, không làm ảnh hưởng đến các đặc tính dược động học ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương của cả hai thuốc.

Dùng đồng thời Gabapentin với các thuốc kháng acid chứa muối nhôm và muối magiê làm giảm sinh khả dụng của Gabapentin khoảng 20%, do đó nên dùng Gabapentin khoảng 2 giờ sau khi uống các thuốc kháng acid.

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

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

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'P' followed by a horizontal line.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Các xét nghiệm sinh hóa:

Kết quả dương tính giả đã được báo cáo ở các xét nghiệm sử dụng que nhúng Ames N – Multistix SG® khi phối hợp thêm Gabapentin với các thuốc chống co giật khác. Do đó để xác định protein trong nước tiểu, nên dùng phương pháp kết tủa acid sulfosalicylic đặc hiệu hơn.

4.6. Sử dụng cho phụ nữ có thai và thời kỳ cho con bú

Sử dụng trong thời kỳ mang thai:

Không có các nghiên cứu đầy đủ và có kiểm chứng ở các phụ nữ mang thai. Vì các nghiên cứu trên hệ sinh sản của động vật không phải luôn luôn đúng với các đáp ứng trên người, nên chỉ sử dụng thuốc này trong thời kỳ mang thai khi những lợi ích điều trị mang lại lớn hơn những rủi ro tiềm tàng trên phôi thai. (Xem phần **5.3 – Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng**: Gây quái thai).

Sử dụng ở các bà mẹ trong thời kỳ cho con bú:

Gabapentin được bài tiết qua sữa người. Ảnh hưởng của Gabapentin trên những đứa trẻ đang trong thời kỳ bú sữa mẹ còn chưa được biết. 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 một các rõ ràng so với các nguy cơ có thể có.

4.7 Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Nên khuyên bệnh nhân không được lái xe và vận hành các máy có độ nguy hiểm cao cho đến khi biết chắc rằng thuốc này không ảnh hưởng trên khả năng tham gia vào các hoạt động này của họ.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Các tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng Gabapentin trong điều trị bệnh động kinh:

Gabapentin đã được đánh giá về độ an toàn trên 2000 đối tượng và các bệnh nhân ở trong các nghiên cứu điều trị hỗ trợ và đã được chứng minh là có độ dung nạp tốt. Trong số này, có 543 bệnh nhân đã tham gia vào trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng. Do Gabapentin hầu hết thường được dùng phối hợp với các thuốc chống động kinh khác, nên không thể xác định chính xác là thuốc nào, nếu có, liên quan tới các tác dụng phụ.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
 Country: Vietnam
 Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Gabapentin cũng đồng thời được đánh giá khi sử dụng như đơn trị liệu trên 600 bệnh nhân. Các tác dụng phụ thường là ở mức độ từ nhẹ đến vừa.

Tỷ lệ các tác dụng phụ gặp phải ở các thử nghiệm lâm sàng điều trị hỗ trợ có kiểm chứng

BẢNG 3 liệt kê những dấu hiệu và triệu chứng gặp phải trong điều trị, xuất hiện ở tối thiểu 1% các bệnh nhân bị các cơn động kinh cục bộ tham gia trong các nghiên cứu điều trị hỗ trợ có kiểm chứng bằng giả dược. Trong các nghiên cứu này người ta thêm hoặc Gabapentin hay placebo vào phác đồ điều trị bằng thuốc chống động kinh hiện tại của bệnh nhân. Các tác dụng phụ này thường được báo cáo ở mức độ từ nhẹ đến vừa.

BẢNG 3				
Tóm tắt các dấu hiệu và triệu chứng gặp phải trong điều trị ở $\geq 1\%$ các bệnh nhân điều trị bằng Gabapentin trong các nghiên cứu điều trị hỗ trợ có kiểm chứng bằng giả dược				
Xuất phát điểm chung Hệ cơ thể/tác dụng phụ	Gabapentin^a N=543		Placebo^a N=378	
	Số bệnh nhân	(%)	Số bệnh nhân	(%)
Toàn thân				
Đau bụng	10	1.8	9	2.4
Đau lưng	10	1.8	2	0.5
Mệt mỏi	60	11.0	19	5.0
Sốt	7	1.3	5	1.3
Đau đầu	44	8.1	34	9.0
Nhiễm virus	7	1.3	8	2.1
Hệ tim mạch				
Giãn mạch	6	1.1	1	0.3
Hệ tiêu hóa				
Táo bón	8	1.5	3	0.8
Răng dị dạng	8	1.5	1	0.3
Tiêu chảy	7	1.3	8	2.1
Khó tiêu	12	2.2	2	0.5
Thèm ăn	6	1.1	3	0.8
Khô miệng hoặc khô họng	9	1.7	2	0.5
Buồn nôn và/hoặc nôn	33	6.1	27	7.1
Hệ máu và hệ bạch huyết				
Gảm bạch cầu	6	1.1	2	0.5
Hệ dinh dưỡng và chuyển				

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



hóa				
Phù ngoại vi	9	1.7	2	0.5
Tăng cân	16	2.9	6	1.6
Hệ cơ xương				
Gãy xương	6	1.1	3	0.8
Đau cơ	11	2.0	7	1.9
Hệ thần kinh				
Mất trí nhớ	12	2.2	0	0.0
Mất điều vận (thất điều)	68	12.5	21	5.6
Lú lẫn	9	1.7	7	1.9
Điều phối bất thường	6	1.1	1	0.3
Trầm cảm	10	1.8	4	1.1
Chóng mặt	93	17.1	26	6.9
Loạn vận ngôn	13	2.4	2	0.5
Dễ xúc cảm	6	1.1	5	1.3
Mất ngủ	6	1.1	7	1.9
Căng thẳng thần kinh	13	2.4	7	1.9
Rung giật nhãn cầu	45	8.3	15	4.0
Ngủ gà	105	19.3	33	8.7
Suy nghĩ bất thường	9	1.7	5	1.3
Run rẩy	37	6.8	12	3.2
Cơ giật cơ	7	1.3	2	0.5
Hệ hô hấp				
Ho	10	1.8	5	1.3
Viêm họng	15	2.8	6	1.6
Viêm mũi	22	4.1	14	3.7
Da và phần phụ da				
Trầy da	7	1.3	0	0.0
Trứng cá	6	1.1	5	1.3
Ngứa	7	1.3	2	0.5
Ban da	8	1.5	6	1.6
Các giác quan đặc biệt				
Giảm thị lực	23	4.2	4	1.1
Nhìn đôi	32	5.9	7	1.9
Hệ tiết niệu sinh dục				
Liệt dương	8	1.5	4	1.1

^aBao gồm cả các thuốc chống động kinh khác dùng đồng thời.

Các tác dụng phụ khác gặp phải trong tất cả các thử nghiệm lâm sàng

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Trong điều trị hỗ trợ:

Những tác dụng phụ mà xuất hiện ở tối thiểu 1% các đối tượng tham gia nghiên cứu bị động kinh, những bệnh nhân này đã sử dụng Gabapentin như là điều trị hỗ trợ trong bất kỳ nghiên cứu lâm sàng nào, và chưa được mô tả ở các phần trước như là các dấu hiệu và triệu chứng thường gặp trong điều trị ở các nghiên cứu có kiểm chứng bằng giả dược được tổng kết như sau:

Toàn thân: Suy nhược, yếu, phù mắt.

Hệ tim mạch: Tăng huyết áp.

Hệ tiêu hóa: Đầy hơi, chán ăn, viêm lợi.

Hệ máu và bạch huyết: Ban da thường được mô tả như các vết thâm tím gặp phải khi bị chấn thương.

Hệ cơ xương: Đau khớp.

Hệ thần kinh: Chóng mặt, tăng vận động, tăng, giảm hay mất các phản xạ, dị cảm, lo âu, cảm giác hạn thù.

Hệ hô hấp: Viêm phổi.

Hệ tiết niệu – sinh dục: Nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Các giác quan đặc biệt: Nhìn bất thường, thường được mô tả như là rối loạn tầm nhìn.

Khi dùng đơn trị liệu:

Không có bất kỳ tác dụng bất lợi mới và không mong đợi nào được báo cáo trong các thử nghiệm lâm sàng về đơn trị liệu. Các tác dụng phụ như chóng mặt, mất điều vận, ngủ gà, dị cảm, rung giật nhãn cầu đã được chứng minh là phụ thuộc theo liều khi so sánh liều 300 với 3600 mg/ngày.

Sử dụng ở các bệnh nhân cao tuổi:

59 các đối tượng từ 65 tuổi trở lên đã dùng Gabapentin trong các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường. Các tác dụng phụ gặp phải ở những bệnh nhân này không khác nhau về chủng loại so với các tác dụng phụ gặp phải ở các bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Đối với các bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận, nên điều chỉnh liều (xem phần **4.2- Liều dùng và phương pháp sử dụng -Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị đau thần kinh hay bị động kinh có suy giảm chức năng thận và Điều chỉnh liều ở các bệnh nhân đang được thẩm phân lọc máu**)

Sử dụng ở trẻ em:

Các tác dụng phụ thường gặp nhất khi dùng Gabapentin phối hợp với các thuốc chống động kinh khác ở trẻ em từ 3-12 tuổi mà có khác biệt về tần số xuất hiện so với nhóm bệnh nhân giả dược, là nhiễm virus, sốt, buồn nôn và/hoặc nôn, và ngủ gà.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



BẢNG 4		
Tỷ lệ các tác dụng phụ gặp phải trong điều trị ở trẻ em từ 3-12 tuổi ở các thử nghiệm bổ xung có kiểm chứng (Các tác dụng phụ gặp ở ít nhất 2% các bệnh nhân dùng Gabapentin và gặp phải nhiều hơn so với nhóm dùng giả dược)		
Xuất phát điểm chung Hệ cơ thể/ tác dụng phụ	Gabapentin^a N = 119 %	Placebo^a N = 128 %
Toàn thân		
Nhiễm virus	10.9	3.1
Sốt	10.1	3.1
Tăng cân	3.4	0.8
Mệt mỏi	3.4	1.6
Hệ tiêu hóa		
Buồn nôn và/hoặc nôn	8.4	7.0
Hệ thần kinh		
Ngủ gà	8.4	4.7
Cảm giác hạn thù	7.6	2.3
Dễ xúc động	4.2	1.6
Chóng mặt	2.5	1.6
Tăng vận động	2.5	0.8
Hệ hô hấp		
Viêm phế quản	3.4	0.8
Nhiễm khuẩn hô hấp	2.5	0.8

^aBao gồm cả các thuốc chống động kinh khác đang dùng đồng thời.

Các tác dụng phụ khác gặp ở lớn hơn 2% trẻ em, xuất hiện ở mức độ tương đương hay nhiều hơn ở nhóm dùng giả dược bao gồm viêm họng, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, đau đầu, viêm mũi, co giật, tiêu chảy, chán ăn, ho và viêm tai giữa.

Ngưng thuốc do tác dụng phụ:

Trong điều trị hỗ trợ:

Xấp xỉ 7% trong số hơn 2000 người tình nguyện mạnh khỏe và các bệnh nhân động kinh, co cứng, hay đau nửa đầu mà đã sử dụng Gabapentin trong các thử nghiệm lâm sàng phải ngưng điều trị do tác dụng phụ.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Ở tất cả các thử nghiệm lâm sàng, các tác dụng phụ thường gặp nhất mà góp phần vào việc ngưng điều trị với Gabapentin bao gồm: ngủ gà, mất điều vận, chóng mặt, mệt mỏi, buồn nôn và/hoặc nôn. Hầu như tất cả các bệnh nhân này đều gặp nhiều tác dụng phụ và không thể phân biệt tác dụng nào là chủ yếu.

Khi dùng đơn trị liệu:

Xấp xỉ 8% trong số 659 bệnh nhân sử dụng Gabapentin như đơn trị liệu hay chuyển sang dùng đơn trị liệu ở các thử nghiệm lâm sàng trước khi đưa thuốc ra thị trường đã phải ngưng điều trị do tác dụng phụ. Các tác dụng phụ hay gặp nhất liên quan đến việc ngưng thuốc là chóng mặt, căng thẳng, tăng cân, buồn nôn và/hoặc nôn và ngủ gà.

Khi sử dụng ở trẻ em:

Xấp xỉ 8% trong số 292 trẻ em từ 3 -12 tuổi mà đã sử dụng Gabapentin ở các thử nghiệm lâm sàng phải ngưng thuốc do tác dụng phụ, các tác dụng phụ thường liên quan đến việc ngưng thuốc ở trẻ em là ngủ gà, tăng vận động và cảm giác hạn thù.

Đau thần kinh:

BẢNG 5				
Tổng kết các dấu hiệu và triệu chứng gặp phải trong điều trị ở $\geq 1\%$ các bệnh nhân được điều trị bằng Gabapentin trong các nghiên cứu có kiểm chứng bằng giả dược trên các chứng đau thần kinh				
Xuất phát điểm chung Hệ cơ thể/tác dụng phụ	Gabapentin N=821		Placebo N=537	
	Số bệnh nhân	(%)	Số bệnh nhân	(%)
Toàn thân				
Đau bụng	23	2.8	17	3.2
Tổn thương đột ngột	32	3.9	17	3.2
Suy nhược	41	5.0	25	4.7
Đau lưng	19	2.3	8	1.5
Hội chứng cúm	21	2.6	14	2.6
Đau đầu	45	5.5	33	6.1
Nhiễm khuẩn	38	4.6	40	7.4
Đau	30	3.7	36	6.7
Hệ tiêu hóa				
Táo bón	19	2.3	9	1.7
Tiêu chảy	46	5.6	24	4.5
Khô mồm	27	3.3	5	0.9

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Khó tiêu	16	1.9	10	1.9
Đầy hơi	14	1.7	6	1.1
Buồn nôn	45	5.5	29	5.4
Nôn	16	1.9	13	2.4
Hệ chuyển hóa và dinh dưỡng				
Phù ngoại vi	44	5.4	14	2.6
Tăng cân	14	1.7	0	0.0
Hệ thần kinh				
Dáng đi bất thường	9	1.1	0	0.0
Mất trí nhớ	15	1.8	3	0.6
Mất điều vận	19	2.3	0	0.0
Lú lẫn	15	1.8	5	0.9
Chóng mặt	173	21.1	35	6.5
Giảm cảm giác	11	1.3	3	0.6
Ngủ gà	132	16.1	27	5.0
Suy nghĩ bất thường	12	1.5	0	0.0
Run rẩy	9	1.1	6	1.1
Choáng váng	8	1.0	2	0.4
Hệ hô hấp				
Khó thở	9	1.1	3	0.6
Viêm họng	15	1.8	7	1.3
Hệ da và phần phụ da				
Ban da	14	1.7	4	0.7
Các giác quan đặc biệt				
Giảm thị lực	15	1.8	2	0.4

Các tác dụng phụ gặp phải sau khi thuốc được đưa ra thị trường:

Có những ca tử vong đột ngột, không giải thích được đã được báo cáo, trong những trường hợp đó, mối quan hệ nhân quả giữa những trường hợp tử vong và Gabapentin vẫn chưa được thiết lập. Những tác dụng phụ bổ sung sau khi thuốc đưa ra thị trường đã được báo cáo bao gồm: suy thận cấp, phản ứng dị ứng bao gồm mày đay, rụng lông tóc, phù nề mạch, thay đổi nồng độ glucose máu ở những bệnh nhân bị đái tháo đường, chứng vú to, đau ngực, phát ban do thuốc cùng tăng bạch cầu ưa eosin và triệu chứng toàn thân, tăng men gan, ban đỏ đa dạng, phù toàn thân, chứng phái nam có vú nữ, ảo giác, quá mẫn bao gồm các phản ứng toàn thân, rối loạn vận động như múa giật và múa vờn, rối loạn vận động và rối loạn trương lực, co thắt cơ, tim đập nhanh, viêm tụy, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, viêm xoang, đái dầm, viêm gan và vàng da.



LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011

Các tác dụng phụ khi dùng đột ngột gabapentin cũng đã được báo cáo. Các hiện tượng sau được báo cáo thường xuyên nhất đó là lo lắng, mất ngủ, buồn nôn, đau và đổ mồ hôi.

4.9 Quá liều

Ngộ độc cấp, đe dọa tính mạng chưa được quan sát với các liều Gabapentin lên đến 49 gam. 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 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 vận, khó thở, sa mí mắt, giảm hoạt động hoặc dễ bị kích động.

5 CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ HỌC

5.1 Các đặc tính dược lực học

Gabapentin có cấu trúc liên quan đến chất dẫn truyền thần kinh GABA (acid gamma - aminobutyric) nhưng cơ chế tác dụng của nó lại khác với một số các thuốc khác mà có tương tác với các liên hợp thần kinh của GABA, bao gồm valproate, barbiturates, benzodiazepines, các thuốc ức chế GABA transaminase, các thuốc ức chế 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 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 GABA_A, GABA_B, benzodiazepine, glutamate, glycine hay các thụ thể của N-methyl-D-aspartate.



Trên *invitro*, 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 μM 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. Mối 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 hóa học bao gồm các chất ức chế sự tổng hợp của GABA, và các cơn động kinh trên những mô hình gây động kinh.

5.2 Các đặc tính dược động học

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 nó lại giảm xuống. Sau khi uống nồng độ đỉnh của Gabapentin trong huyết tương đạt được trong vòng từ 2-3 giờ. 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. Quá trình đào thải Gabapentin ra khỏi huyết tương được mô tả một cách rõ ràng nhất bởi các đặc tính dược động học tuyến tính.

Thời gian bán thải của Gabapentin trong huyết tương không phụ thuộc theo liều và trung bình nằm trong khoảng từ 5-7 giờ.

Các đặc tính dược động học của Gabapentin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng lặp lại các liều Gabapentin và nồng độ của Gabapentin ở trạng thái hằng định trong huyết tương có thể được suy ra từ dữ liệu đơn liều của Gabapentin. Mặc dù ở các nghiên cứu lâm sàng nồng độ của Gabapentin trong huyết tương nhìn chung nằm trong khoảng 2 $\mu\text{g/mL}$ và 20 $\mu\text{g/mL}$, nhưng thông qua các nồng độ như vậy không dự đoán được độ an toàn và hiệu quả của nó. Nồng độ của Gabapentin trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều dùng ở các liều 300 hay 400 mg dùng cách nhau 8 giờ. Các thông số về dược động học được đưa ra trong BẢNG 6.

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'A' or similar character.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
 Country: Vietnam
 Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



BẢNG 6

Tổng kết các thông số dược động học trung bình (%RSD) của Gabapentin ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương sau khi uống Q8H

Các thông số dược động học	300mg (N=7)	400mg (N=11)
C_{Max} ($\mu\text{g/mL}$)	4.02 (24)	5.50 (21)
t_{max} (giờ)	2.7 (18)	2.1 (47)
$t_{1/2}$ (giờ)	5.2 (12)	6.1 (ND)
AUC (0- ∞) ($\mu\text{g.giờ/mL}$)	24.8 (24)	33.3 (20)
Ae% (%)	NA NA	63.6 (14)

ND = Không xác định

NA = Chưa được biết

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 đào thải duy nhất qua thận. Không có bằng chứng về sự chuyển hóa của nó 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.

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. (xem phần 4.2 – Liều dùng và phương pháp sử dụng - **Điều chỉnh liều ở bệnh nhân bị đau thần kinh hay bị động kinh có suy giảm chức năng thận và Điều chỉnh liều ở các bệnh nhân đang được thẩm phân lọc máu**).

Các đặc tính dược động học của Gabapentin ở trẻ em đã được xác định trên 24 đối tượng mạnh khỏe từ 4-12 tuổi. Nhìn chung, nồng độ của Gabapentin trong huyết tương ở trẻ em tương tự như người lớn.

5.3 Các dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Khả năng gây ung thư:



LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011

Gabapentin đã được đưa vào trong các bữa ăn cho chuột nhắt với liều 200, 600 và 2000 mg/kg/ngày và cho chuột cống với liều 250, 1000 và 2000 mg/kg/ngày trong vòng 2 năm. Chỉ có sự tăng lên có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ u nang tế bào tuyến tụy ở nhóm chuột cống được sử dụng Gabapentin với liều cao nhất. Nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết tương ở chuột cống khi sử dụng liều 2000 mg/kg/ngày cao gấp 10 lần nồng độ thuốc trong huyết tương ở người khi dùng liều 3600 mg/ngày. U nang tế bào tuyến tụy ở chuột cống được là loại u ác tính cấp thấp, không ảnh hưởng lên tỷ lệ sống sót, không gây di căn hay lan tràn ra các mô xung quanh và cũng giống như loại u gặp phải ở nhóm chứng dùng đồng thời. Mối liên quan giữa các trường hợp u nang tế bào tuyến tụy ở nhóm chuột cống được này với nguy cơ gây ung thư ở người vẫn chưa rõ ràng.

Khả năng gây đột biến:

Gabapentin đã được chứng minh là không có khả năng gây độc với gen. Nó không gây đột biến trên *invitro* ở các thí nghiệm tiêu chuẩn sử dụng các tế bào vi khuẩn hay tế bào các động vật có vú. Gabapentin không làm sai lệch cấu trúc chromosome ở các tế bào động vật có vú trên *invitro* hay trên *in vivo* và không làm hình thành các vi nhân ở tủy xương chuột đồng.

Khả năng gây suy giảm chức năng sinh sản:

Không có bất kỳ tác dụng bất lợi nào trên khả năng thụ tinh hay trên khả năng sinh sản được quan sát thấy ở chuột bạch ở liều lên đến 2000 mg/kg (xấp xỉ 5 lần liều tối đa hàng ngày ở người tính theo mg/m^2).

Khả năng gây quái thai:

Gabapentin không làm tăng tỷ lệ dị dạng, khi so với nhóm chứng, ở các thế hệ sau của chuột nhắt, chuột cống hay thỏ sử dụng Gabapentin với các liều tương ứng lên đến 50, 30 và 25 lần liều 3600mg hàng ngày ở người (gấp 4, 5 hoặc 8 lần, một cách tương ứng, liều hàng ngày ở người tính theo mg/m^2).

Gabapentin làm chậm sự hình thành xương ở xương sọ, xương sống, xương chi trước và chi sau ở loài gặm nhấm, đây là bằng chứng về việc làm chậm sự phát triển của phôi thai. Các tác dụng phụ này xuất hiện khi chuột nhắt có thai dùng các liều uống 1000 hay 3000 mg/kg/ngày trong giai đoạn hình thành các cơ quan của phôi thai và ở chuột cống được dùng liều 500, 1000 hay 2000 mg/kg trước và trong quá trình giao phối và trong suốt thời gian mang thai. Các liều này xấp xỉ 1 đến 5 lần liều 3600 mg ở người tính theo mg/m^2 .

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'A' shape with a horizontal line extending to the right.

LPD Title : Gabapentin LPD date: Nov 15, 2011
Country: Vietnam
Reference CDS version 9.0 Reference CDS Date : Feb 10, 2011



Không có bất kỳ ảnh hưởng nào trên chuột nhắt mang thai khi dùng liều 500 mg/kg/ngày (xấp xỉ $\frac{1}{2}$ liều hàng ngày ở người tính theo mg/m²).

Có một tỷ lệ tăng lên các trường hợp ứ nước ở niệu quản và/hoặc ứ nước ở thận được quan sát thấy ở chuột cống khi dùng liều 2000 mg/kg/ngày ở một nghiên cứu về thụ thai và trên hệ sinh sản tổng quát, liều 1500 mg/kg/ngày ở một nghiên cứu về quái thai, và liều 500, 1000 và 2000 mg/kg/ngày trong một nghiên cứu chu sinh và sau khi sinh. Ý nghĩa của các phát hiện này vẫn chưa được biết nhưng chúng có liên quan đến sự chậm phát triển phôi thai. Các liều này xấp xỉ gấp 1 đến 5 lần liều 3600 mg ở người tính theo mg/m².

Trong một nghiên cứu về quái thai ở thỏ sử dụng liều 60, 300 và 1500 mg/kg/ngày trong giai đoạn hình thành các cơ quan của phôi thai, xuất hiện một tỷ lệ tăng lên các trường hợp mất phôi thai sau khi cấy. Các liều này là xấp xỉ $\frac{1}{4}$ đến 8 lần liều 3600 mg hàng ngày ở người tính theo mg/m².

6. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC HỌC

6.1. Danh mục tá dược

Mỗi viên nang chứa lactose, tinh bột ngô và bột talc.

6.2. Tương kỵ

Chưa được biết

6.3. Thời hạn sử dụng

Viên nang 300mg: 36 tháng

6.4. Thận trọng đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở nhiệt độ phòng có kiểm soát 15-30⁰ C (59-86⁰F)

6.5. Tính chất và dung lượng của bao bì đóng gói

Hộp đựng 10 vỉ, mỗi vỉ chứa 10 viên nang 300 mg.

Tiêu chuẩn thuốc thành phẩm: Theo tiêu chuẩn nhà sản xuất.

Nhà sản xuất: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Federal Republic of Germany

*: TM-Đăng ký thương hiệu.

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh