

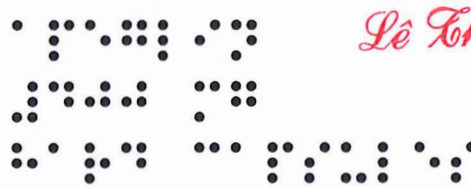
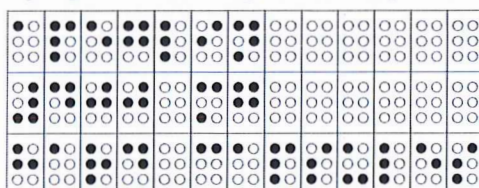


Batch / Số lô SX: - Lote
EXP / HD: - Caducidad
MFG. Date / NSX: - Fecha de fabricación

- Troquel / Die cut
- Reserva de laca / Varnish free area
- Reserva de laca. Zona de marcaje de datos variables / Varnish free area. Variable data printing area

Estas líneas no deben ser impresas, son referencias técnicas que no forman parte del diseño.
These lines must not be printed, there are technical references that do not belong to the artwork.

apeglin 400 mg hard capsules



GIÁM ĐỐC
Lê Thiết Cường

DISEÑADOR / DESIGNER	COLORES / COLORS	MEDIDAS / MEASURES	FECHA / DATE
	● Pantone 2935 C ● Pantone 2617 C ● NEGRO ● Pantone Cool Gray 7 C ● Pantone Red 032 C	92 x 23 x 128 mm	11/05/23



Manufacture date printing area

Batch number and expiration date printing area

GIÁM ĐỐC
Lê Chiết Cường

	DISEÑADOR / DESIGNER	COLORES / COLORS	MEDIDAS / MEASURES	FECHA / DATE
	Artworks	● NEGRO	88,7 x 118 mm	11/04/23

Rx – Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

APEGLIN 400 MG
(Viên nang cứng Gabapentin 400 mg)

CÁC DẤU HIỆU LƯU Ý VÀ KHUYẾN CÁO KHI DÙNG THUỐC

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

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nang cứng có chứa:

Hoạt chất: Gabapentin..... 400 mg

Tá dược: Lactose khan, tinh bột ngô, talc, vỏ nang cứng cỡ 0 (thành phần vỏ nang: titan dioxit, sắt (II) oxid, sắt (III) oxid, gelatin).

DẠNG BÀO CHẾ

Dạng bào chế: viên nang cứng.

Mô tả hình thức: viên nang cứng cỡ 0 có nắp và thân màu cam đục, chứa bột màu trắng.

CHỈ ĐỊNH

Động kinh

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

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

Điều trị đau thần kinh ngoại biên

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

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

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

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

Ngưng điều trị bằng gabapentin

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

Động kinh

Bệnh động kinh thường cần điều trị lâu dài. Liều dùng do bác sĩ điều trị quyết định dựa trên khả

năng dung nạp và hiệu quả của thuốc trên từng cá nhân.

Người lớn và trẻ em từ 12 tuổi trở lên

Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng khoảng liều có hiệu quả của gabapentin là 900 - 3600 mg/ngày. Có thể bắt đầu điều trị bằng cách chuẩn độ liều như mô tả ở bảng 1 hoặc dùng gabapentin 300 mg, 3 lần/ngày ở ngày đầu tiên. Sau đó, dựa vào đáp ứng của bệnh nhân, có thể tăng liều thêm 300 mg/ngày mỗi 2-3 ngày cho tới liều tối đa 3600 mg/ngày. Chuẩn độ liều gabapentin chậm hơn có thể thích hợp cho từng bệnh nhân. Thời gian tối thiểu để đạt được liều 1800 mg/ngày là một tuần, để đạt được 2400 mg/ngày là tổng cộng 2 tuần và để đạt được 3600 mg/ngày là tổng cộng 3 tuần.

Liều lên đến 4800 mg/ngày đã được dung nạp tốt trong các nghiên cứu lâm sàng nhãn mở dài hạn. Tổng liều hàng ngày nên được chia thành 3 liều duy nhất, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không quá 12 giờ để ngăn ngừa co giật đột ngột.

Trẻ em từ 6 tuổi trở lên:

Liều bắt đầu nên nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/kg/ngày và liều hiệu quả đạt được bằng cách chuẩn độ tăng dần trong khoảng thời gian khoảng ba ngày. Liều hiệu quả của gabapentin ở trẻ em từ 6 tuổi trở lên là 25 đến 35 mg/kg/ngày. Liều lên đến 50 mg/kg/ngày đã được dung nạp tốt trong một nghiên cứu lâm sàng dài hạn. Tổng liều hàng ngày nên được chia thành 3 liều đơn, khoảng thời gian tối đa giữa các liều không được quá 12 giờ.

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

Đau thần kinh ngoại biên ở người lớn

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

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

Hướng dẫn đối với tất cả chỉ định

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

Bệnh nhân cao tuổi (trên 65 tuổi)

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

Bệnh nhân suy thận

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

Bảng 2

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

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

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

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

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

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

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

Cách dùng

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

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Phản ứng phụ nghiêm trọng trên da (SCAR)

Các phản ứng phụ nghiêm trọng trên da (SCAR) có thể đe dọa đến tính mạng hoặc gây tử vong, đã được báo cáo liên quan đến điều trị bằng gabapentin 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). Tại thời điểm kê đơn, bệnh nhân nên được thông báo về các dấu hiệu và triệu chứng của phản ứng trên da và được theo dõi chặt chẽ. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng gợi ý của những phản ứng này, nên ngừng sử dụng gabapentin ngay lập tức và cân nhắc điều trị thay thế (nếu thích hợp).

Nếu bệnh nhân xuất hiện phản ứng nghiêm trọng như SJS, TEN hoặc DRESS khi sử dụng gabapentin, không được bắt đầu lại việc điều trị bằng gabapentin cho bệnh nhân này bất cứ lúc nào.

Ý nghĩ và hành vi tự tử

Ý nghĩ và hành vi tự tử đã được báo cáo trong một số trường hợp trên những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Một phân tích gộp (meta analysis) từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên các thuốc chống động kinh đã cho thấy tăng nhẹ nguy cơ

có các ý nghĩ và hành vi tự tử. Chưa rõ cơ chế của nguy cơ này và dữ liệu hiện có không loại trừ khả năng tăng nguy cơ đối với gabapentin.

Do đó, bệnh nhân nên được theo dõi các dấu hiệu của ý nghĩ và hành vi tự tử và nên xem xét điều trị thích hợp. Nên khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) tìm tư vấn y tế nếu xuất hiện các dấu hiệu của ý định hoặc hành vi tự tử.

Sốc phản vệ

Gabapentin có thể gây sốc phản vệ. Các dấu hiệu và triệu chứng trong các trường hợp được báo cáo bao gồm khó thở, sưng môi, cổ họng và lưỡi, và hạ huyết áp cần 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.

Viêm tụy cấp

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

Co giật

Mặc dù chưa có các bằng chứng về các cơn co giật bùng phát do gabapentin, nhưng việc ngừng đột ngột các thuốc chống co giật ở các 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 bị một đợt khởi phát co giật kiểu mới với gabapentin.

Cũng như các thuốc chống động kinh khác, việc cố gắng ngưng dùng 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 như động kinh vắng ý thức và có thể làm cơn co giật nặng thêm ở một số bệnh nhân. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng gabapentin cho những bệnh nhân bị co giật hỗn hợp bao gồm động kinh vắng ý thức.

Điều trị bằng gabapentin có liên quan đến chứng chóng mặt và ngủ gà, có thể làm tăng nguy cơ chấn thương do tai nạn (ngã). Cũng có báo cáo sau khi thuốc được lưu hành về mất ý thức, lú lẫn và suy giảm tinh thần. Do đó, cần khuyến cáo bệnh nhân sử dụng thuốc thận trọng cho đến khi bệnh nhân quen thuộc với các ảnh hưởng của thuốc.

Sử dụng đồng thời với opioid

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

Suy hô hấp

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

Người cao tuổi (trên 65 tuổi)

Không có nghiên cứu hệ thống nào ở bệnh nhân 65 tuổi trở lên được thực hiện với gabapentin. Trong một nghiên cứu mù đôi ở những bệnh nhân bị đau thần kinh, buồn ngủ, phù ngoại vi và suy nhược xảy ra với một tỷ lệ phần trăm cao hơn ở những bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên so với

những bệnh nhân trẻ tuổi. Ngoài những phát hiện này, khảo sát lâm sàng ở nhóm tuổi này không cho thấy hồ sơ tác dụng không mong muốn khác với hồ sơ quan sát ở bệnh nhân trẻ tuổi.

Trẻ em

Ảnh hưởng của liệu pháp gabapentin kéo dài (trên 36 tuần) đối với học tập, trí tuệ và sự phát triển ở trẻ em và thanh thiếu niên vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Vì vậy phải cân nhắc lợi ích của liệu pháp kéo dài so với nguy cơ có thể xảy ra của liệu pháp này.

Nguy cơ sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc

Gabapentin có thể gây phụ thuộc thuốc, nguy cơ này có thể xảy ra ở liều điều trị. Đã có báo cáo về các trường hợp dùng thuốc sai và lạm dụng thuốc. Bệnh nhân có tiền sử lạm dụng thuốc có thể có nguy cơ nguy cơ dùng sai, lạm dụng và phụ thuộc gabapentin cao hơn, và nên thận trọng khi sử dụng gabapentin 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 của bệnh nhân.

Bệnh nhân được điều trị bằng gabapentin nên được theo dõi các dấu hiệu của việc sử dụng sai, lạm dụng hoặc phụ thuộc gabapentin, chẳng hạn như tăng khả năng dung nạp, tăng liều và hành vi tìm kiếm thuốc.

Triệu chứng cai thuốc

Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn bằng gabapentin, đã quan sát thấy các triệu chứng cai thuốc. 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, đổ mồ hôi, run, nhức đầu, trầm cảm, cảm thấy bất thường, chóng mặt và khó chịu. Sự xuất hiện của các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng sử dụng gabapentin có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu cần ngừng sử dụng gabapentin, nên ngừng thuốc dần dần trong tối thiểu 1 tuần không phụ thuộc vào chỉ định

Kết quả xét nghiệm

Kết quả dương tính giả đã được báo cáo ở các xét nghiệm bán định lượng xác định protein niệu bằng việc sử dụng que nhúng. Vì vậy, nên xác minh lại kết quả dương tính của que nhúng bằng các phương pháp dựa trên nguyên tắc phân tích khác như phương pháp biuret, phương pháp đo độ đục hoặc phương pháp liên kết thuốc nhuộm hoặc sử dụng các phương pháp thay thế này ngay từ đầu.

Cảnh báo về tá dược:

Thuốc này có chứa lactose. Bệnh nhân có vấn đề di truyền không dung nạp galactose, thiếu men Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

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

Sử dụng trong thời kỳ mang thai

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

Nguy cơ dị tật bẩm sinh tăng lên gấp 2 - 3 lần ở trẻ sơ sinh khi phụ nữ mang thai được điều trị bằng thuốc chống động kinh. Thường gặp nhất là sứt môi, dị dạng tim mạch và dị tật ống thần kinh. Liệu pháp điều trị sử dụng nhiều loại thuốc chống động kinh có thể làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh hơn so với liệu pháp đơn trị liệu, do đó cần cân nhắc điều trị đơn trị liệu bất cứ khi nào có thể. Cần tư vấn cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và cần phải xem xét khi dùng thuốc điều trị động kinh đối với phụ nữ đang có kế hoạch mang thai.

Không ngừng điều trị thuốc chống động kinh đột ngột vì điều này có thể dẫn đến cơn co giật đột ngột, có thể gây hậu quả nghiêm trọng cho cả mẹ và con. Hiếm khi quan sát thấy sự chậm phát

triển ở con của những bà mẹ bị động kinh. Không thể phân biệt nếu chậm phát triển là do yếu tố di truyền, xã hội, bệnh động kinh của mẹ hoặc liệu pháp chống động kinh.

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

Nguy cơ liên quan đến gabapentin

Gabapentin qua nhau thai người.

Không có đủ dữ liệu về việc sử dụng gabapentin ở phụ nữ có thai.

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

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

Sử dụng trong thời kỳ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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

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

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

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Đã có báo cáo tự phát và báo cáo trong y văn về sự ức chế hô hấp, an thần và tử vong liên quan đến việc sử dụng đồng thời gabapentin với thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương (CNS), bao gồm opioid. Trong một số báo cáo, các tác giả cho rằng cần quan tâm đặc biệt đến hiện tượng này khi dùng kết hợp gabapentin và opioid, đặc biệt ở những bệnh nhân cao tuổi.

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

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

Dược động học của gabapentin ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương là tương tự giữa người khỏe mạnh và bệnh nhân bị động kinh đang điều trị bằng các thuốc chống động kinh này.

Dùng đồng thời gabapentin với thuốc tránh thai chứa norethindron và/hoặc ethinyl estradiol không ảnh hưởng đến dược động học ở trạng thái nồng độ hằng định trong huyết tương của cả hai thuốc.

Dùng đồng thời gabapentin với thuốc kháng acid có chứa nhôm và magesi làm giảm sinh khả dụng của gabapentin lên đến 24%. Nên dùng gabapentin khoảng 2 giờ sau khi dùng thuốc kháng acid.

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

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

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

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

Các phản ứng bổ sung được báo cáo sau lưu hành được bao gồm dưới dạng tần suất không rõ tần suất (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn) in nghiêng trong danh sách dưới đây.

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

Hệ cơ quan	Tác dụng không mong muốn
Nhiễm khuẩn và nhiễm độc	
Rất hay gặp	Nhiễm virus
Hay gặp	Viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn, viêm tai giữa
Rối loạn máu và hệ bạch huyết	
Hay gặp	Giảm bạch cầu
Không rõ tần suất	<i>Giảm tiểu cầu</i>
Rối loạn hệ miễn dịch	
Ít gặp	Phản ứng dị ứng (như mày đay)
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng quá mẫn (một phản ứng toàn thân với triệu chứng đa dạng có thể bao gồm sốt, phát ban, viêm gan, nổi hạch, tăng bạch cầu ái toan, và đôi khi các dấu hiệu và triệu chứng khác), sốc phản vệ</i>
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng	
Hay gặp	Chán ăn, tăng cảm giác thèm ăn
Ít gặp	Tăng đường huyết (thường thấy ở bệnh nhân tiểu đường)
Hiếm gặp	Giảm đường huyết (thường thấy ở bệnh nhân tiểu đường)
Không rõ tần suất	<i>Hạ natri máu</i>
Rối loạn tâm thần	
Hay gặp	Cảm giác thù địch, bối rối và cảm xúc hoang mang, trầm cảm, lo lắng, căng thẳng, suy nghĩ bất thường

Ít gặp	Sự kích động
Không rõ tần suất	<i>Ảo giác, phụ thuộc thuốc</i>
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất hay gặp	Buồn ngủ, chóng mặt, mất điều hòa
Hay gặp	Co giật, tăng vận động, rối loạn vận ngôn, mất trí nhớ, run, mất ngủ, nhức đầu, các cảm giác như dị cảm, loạn cảm, phối hợp bất thường, rung giật nhãn cầu, tăng, giảm hoặc không có phản xạ
Ít gặp	Giảm vận động, suy giảm tâm thần
Hiếm gặp	Mất ý thức
Không rõ tần suất	<i>Các rối loạn vận động khác (chứng múa giật, rối loạn vận động, loạn trương lực cơ)</i>
Rối loạn mắt	
Hay gặp	Rối loạn thị giác như giảm thị lực, nhìn đôi
Rối loạn tai và trong tai	
Hay gặp	Chóng mặt
Không rõ tần suất	<i>Ù tai</i>
Rối loạn tim	
Ít gặp	Đánh trống ngực
Rối loạn mạch	
Hay gặp	Tăng huyết áp, giãn mạch
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Hay gặp	Khó thở, viêm phế quản, viêm họng, ho, viêm mũi
Hiếm gặp	Ức chế hô hấp
Rối loạn hệ tiêu hóa	
Hay gặp	Nôn, buồn nôn, bất thường về răng miệng, viêm lợi, tiêu chảy, đau bụng, khó tiêu, táo bón, khô miệng hoặc cổ họng, đầy hơi
Ít gặp	Chứng khó nuốt
Không rõ tần suất	<i>Viêm tụy</i>
Rối loạn gan mật	
Không rõ tần suất	<i>Viêm gan, vàng da</i>
Rối loạn da và mô mềm dưới da	
Hay gặp	Phù mắt, ban xuất huyết thường được mô tả là vết bầm tím do chấn thương thể chất, phát ban, ngứa, mụn trứng cá
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, phù mạch, hồng ban đa dạng, rụng tóc, phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và các triệu chứng toàn thân</i>
Rối loạn cơ xương và mô liên kết	
Hay gặp	Đau khớp, đau cơ, đau lưng, co thắt cơ
Không rõ tần suất	<i>Tiêu cơ vân, rung giật cơ</i>

Rối loạn thận và tiết niệu	
Không rõ tần suất	<i>Suy thận cấp, đại tiện không tự chủ</i>
Rối loạn sinh sản và vú	
Hay gặp	Bất lực
Không rõ tần suất	<i>Phì đại vú, nữ hóa tuyến vú, rối loạn chức năng tình dục (bao gồm thay đổi ham muốn tình dục, rối loạn xuất tinh và vô cảm)</i>
Rối loạn chung và tại vị trí dùng thuốc	
Rất hay gặp	Mệt mỏi, sốt
Hay gặp	Phù ngoại vi, dáng đi bất thường, suy nhược, đau, khó chịu, hội chứng cúm
Ít gặp	Phù toàn thân
Không rõ tần suất	<i>Hội chứng cai thuốc*, đau ngực. Các trường hợp tử vong đột ngột không rõ nguyên nhân đã được báo cáo khi chưa xác định được mối quan hệ với việc điều trị bằng gabapentin.</i>
Xét nghiệm	
Hay gặp	Giảm bạch cầu, tăng cân
Ít gặp	Xét nghiệm chức năng gan tăng SGOT (AST), SGPT (ALT) và bilirubin
Không rõ tần suất	<i>Creatin phosphokinase trong máu tăng</i>
Chấn thương, ngộ độc và các biến chứng thủ tục	
Hay gặp	Chấn thương do tai nạn, gãy xương, trầy da
Ít gặp	Ngã

* Sau khi ngừng điều trị ngắn hạn và dài hạn bằng gabapentin, đã quan sát thấy các triệu chứng cai thuốc. 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, đổ mồ hôi, run, nhức đầu, trầm cảm, cảm thấy bất thường, chóng mặt và khó chịu. Sự xuất hiện của các triệu chứng cai thuốc sau khi ngừng sử dụng gabapentin có thể cho thấy sự phụ thuộc vào thuốc. Bệnh nhân nên được thông báo về điều này khi bắt đầu điều trị. Nếu nên ngừng sử dụng gabapentin, nên thực hiện dần dần trong tối thiểu 1 tuần không phụ thuộc vào chỉ định.

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

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

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Độc tính cấp tính, đe dọa đến tính mạng chưa được quan sát thấy khi sử dụng quá liều gabapentin lên đến 49 g. Các triệu chứng của quá liều bao gồm chóng mặt, nhìn đôi, nói lắp, buồn ngủ, mất ý thức, thờ ơ và tiêu chảy nhẹ. Tất cả bệnh nhân hồi phục hoàn toàn với sự chăm sóc hỗ trợ. Giảm hấp thu gabapentin ở liều cao hơn có thể hạn chế hấp thu thuốc tại thời điểm dùng quá liều và do đó, giảm thiểu độc tính do dùng quá liều.

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

Mặc dù gabapentin có thể được loại bỏ bằng cách chạy thận nhân tạo, nhưng dựa trên kinh nghiệm trước đó thì thường không cần thiết. Tuy nhiên, những bệnh nhân nội trú bị suy thận nặng, có thể chỉ định chạy thận nhân tạo.

Liều gabapentin gây chết người khi uống không được xác định ở chuột nhắt và chuột cống dùng liều cao tới 8000 mg/kg. Các dấu hiệu nhiễm độc cấp tính ở động vật bao gồm mất điều hòa, thờ khó khăn, sa mi, giảm hoạt động hoặc kích thích

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

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

Mã ATC: N03AX12

Cơ chế tác dụng

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 với thụ thể GABAA hoặc 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 với tiểu đơn vị $\alpha_2\delta$ (alpha-2-delta) của các cổng dẫn truyền điện thế của kênh canxi và việc gabapentin gắn với tiểu đơn vị $\alpha_2\delta$ có thể liên quan đến tác dụng 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 một số mô hình tiền lâm sàng cho thấy tác dụng dược lý của gabapentin có thể do việc gắn với thụ thể $\alpha_2\delta$ thông qua việc giảm giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh kích thích ở các vùng thuộc hệ thống 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 ở 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.

Hiệu quả và an toàn lâm sàng

Một thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp kết hợp trong điều trị động kinh cục bộ được thực hiện ở các đối tượng trẻ em từ 3 đến 12 tuổi cho thấy sự khác biệt về số lượng nhưng không có ý nghĩa thống kê ở 50% tỷ lệ người đáp ứng ủng hộ nhóm gabapentin so với nhóm giả dược. Phân tích hậu định (post-hoc) bổ sung về tỷ lệ đáp ứng phụ thuộc vào tuổi cho thấy ảnh hưởng không đáng kể về mặt thống kê, cho dù đó là biến phân đôi hay biến liên tục (nhóm 3-5 tuổi và 6-12 tuổi).

Dữ liệu từ các phân tích hậu định bổ sung được tóm tắt trong bảng sau:

Đáp ứng (Cải thiện $\geq 50\%$) của quần thể MITT* theo phương pháp điều trị và độ tuổi			
Nhóm tuổi	Giả dược	Gabapentin	Giá trị p
< 6 tuổi	4/21 (19,0%)	4/17 (23,5%)	0,7362
6 đến 12 tuổi	17/99 (17,2%)	20/96 (20,8%)	0,5144

* Mục đích điều trị thay đổi được định nghĩa là tất cả bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nghiên cứu thuốc và được đánh giá nhật ký động kinh trong 28 ngày ở thời điểm bắt đầu và giai đoạn mù đôi.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Hấp thu

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

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

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

Thông số dược động học	300 mg (N = 7)		400 mg (N = 14)		800 mg (N=14)	
	Trung bình	%CV	Trung bình	%CV	Trung bình	%CV
C_{max} (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 đỉnh trong huyết tương tại trạng thái ổn định

t_{max} = Thời gian đạt C_{max}

$T_{1/2}$ = Thời gian bán thải

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

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

NA = Không có

Phân bố

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

Chuyển hóa

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

Thải trừ

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

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

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

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

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

Tính tuyến tính/không tuyến tính

Sinh khả dụng của gabapentin (phần liều được hấp thu) giảm khi tăng liều, điều này dẫn đến không tuyến tính với các thông số dược động học bao gồm thông số sinh khả dụng (F), ví dụ: Ae%, CL/F, Vd/F. Các thông số thải trừ (các thông số dược động học không bao gồm F như CLr và T_{1/2}), được mô tả tốt nhất bằng 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.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 2 vỉ x 15 viên.

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

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

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: Nhà sản xuất.

TÊN VÀ ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Tây Ban Nha bởi:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

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

Vai trò: Sản xuất, kiểm soát lô và xuất xưởng lô.

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Travesía Roncesvalles, 1 31699 Olloki (Navarra), Tây Ban Nha.

Vai trò: Đóng gói sơ cấp và thứ cấp.



GIÁM ĐỐC

Lê Chiết Cường