

## **NEUGABA™ (Capsules)**

### **1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

NEUGABA™

### **2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

NEUGABA™ is supplied as capsules containing 300 mg of active drug substance for oral administration.

Gabapentin is a white to off-white crystalline solid. It is freely soluble in water and both basic and acidic aqueous solutions.

### **3 PHARMACEUTICAL FORM**

Capsules

### **4 CLINICAL PARTICULARS**

#### **4.1 Therapeutic indications**

##### **Epilepsy**

NEUGABA™ is indicated as monotherapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and children aged 12 years and older. Safety and effectiveness for monotherapy in children younger than 12 years have not been established (see Section **4.2 Posology and method of administration - Epilepsy: Adults and pediatric patients older than 12 years of age**).

NEUGABA™ is indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial seizures with and without secondary generalization in adults and children aged 3 years and older. Safety and effectiveness for adjunctive therapy in pediatric patients younger than 3 years have not been established (see Section **4.2 Posology and method of administration - Epilepsy: Pediatric patients aged 3 to 12 years**).

## Neuropathic pain

NEUGABA™ is indicated for the treatment of neuropathic pain in adults aged 18 years and older. Safety and effectiveness in patients younger than 18 years have not been established.

## 4.2 Posology and method of administration

### General

NEUGABA™ is given orally with or without food.

When, in the judgment of the clinician, there is a need for dose reduction, discontinuation, or substitution with an alternative medication, this should be done gradually over a minimum of 1 week.

### Epilepsy

#### Adults and pediatric patients older than 12 years of age

In clinical trials, the effective dosing range was 900 mg/day to 3,600 mg/day. Therapy may be initiated by administering 300 mg three times a day on Day 1, or by titrating the dose (TABLE 1). Thereafter, the dose can be increased in three equally divided doses up to a maximum dose of 3,600 mg/day. Doses up to 4,800 mg/day have been well tolerated in long-term open-label clinical studies. The maximum time between doses in the three times a day schedule should not exceed 12 hours to prevent breakthrough convulsions.

TABLE 1			
Dosing Chart: Initial Titration			
Dose	Day 1	Day 2	Day 3
900 mg	300 mg QD <sup>a</sup>	300 mg BID <sup>b</sup>	300 mg TID <sup>c</sup>

<sup>a</sup> QD = once a day

<sup>b</sup> BID = two times a day

<sup>c</sup> TID = three times a day

#### Pediatric patients aged 3 to 12 years

The starting dose should range from 10 to 15 mg/kg/day given in equally divided doses (three times a day), and the effective dose reached by upward titration over a period of

approximately 3 days. The effective dose of NEUGABA™ in pediatric patients aged 5 years and older is 25 to 35 mg/kg/day given in equally divided doses (three times a day). The effective dose in pediatric patients aged 3 to less than 5 years is 40 mg/kg/day given in equally divided doses (three times a day). Doses up to 50 mg/kg/day have been well tolerated in a long-term clinical study. The maximum time interval between doses should not exceed 12 hours.

It is not necessary to monitor gabapentin plasma concentrations to optimize NEUGABA™ therapy. Further, NEUGABA™ may be used in combination with other antiepileptic drugs without concern for alteration of the plasma concentrations of gabapentin or serum concentrations of other antiepileptic drugs.

#### Neuropathic pain in adults

The starting dose is 900 mg/day given in three equally divided doses, and increased if necessary, based on response, up to a maximum dose of 3,600 mg/day. Therapy should be initiated by titrating the dose (TABLE 1).

#### Dose adjustment in impaired renal function in patients with neuropathic pain or epilepsy

Dose adjustment is recommended in patients with compromised renal function (TABLE 2) and/or in those undergoing hemodialysis.

TABLE 2	
Dosage of NEUGABA™ in Adults Based on Renal Function	
Creatinine Clearance (mL/min)	Total Daily Doses <sup>a</sup> (mg/day)
≥80	900-3,600
50-79	600-1,800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
<15	150 <sup>b</sup> -300

<sup>a</sup> Total daily dose should be administered as a three times a day regimen. Doses used to treat patients with normal renal function (creatinine clearance ≥80 mL/min) range from 900 mg/day to 3,600 mg/day. Reduced dosages are for patients with renal impairment (creatinine clearance <79 mL/min).

<sup>b</sup> To be administered as 300 mg every other day.

### **Dose adjustment in patients undergoing hemodialysis**

For patients undergoing hemodialysis who have never received gabapentin, a loading dose of 300 mg to 400 mg is recommended, and then 200 mg to 300 mg of gabapentin following each 4 hours of hemodialysis.

### **4.3 Contraindications**

NEUGABA™ is contraindicated in patients who are hypersensitive to gabapentin or the product's components.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### **General**

Although there is no evidence of rebound seizures with gabapentin, abrupt withdrawal of anticonvulsants in epileptic patients may precipitate status epilepticus (see Section **4.2 Posology and method of administration - General**).

Gabapentin is generally not considered effective in the treatment of absence seizures.

Gabapentin treatment has been associated with dizziness and somnolence, which could increase the occurrence of accidental injury (fall). There have also been post-marketing reports of confusion, loss of consciousness and mental impairment. Therefore, patients should be advised to exercise caution until they are familiar with the potential effects of the medication.

#### **Concomitant use with opioids and other CNS depressants**

Patients who require concomitant treatment with opioids may experience increases in gabapentin concentrations. Patients who require concomitant treatment with CNS (central nervous system) depressants, including opioids should be carefully observed for signs of CNS depression, such as somnolence, sedation and respiratory depression and the dose of gabapentin or concomitant treatment with CNS depressants including opioids should be reduced appropriately (see Section **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**).

Caution is advised when prescribing gabapentin concomitantly with opioids due to risk of CNS depression. In a population-based, observational, nested case-control study of opioid

users, co-prescription of opioids and gabapentin was associated with an increased risk for opioid-related death compared to opioid prescription use alone (adjusted odds ratio [aOR], 1.49 [95% CI, 1.18 to 1.88,  $p < 0.001$ ]).

### **Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms**

Severe, life-threatening, systemic hypersensitivity reactions such as drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) have been reported in patients taking antiepileptic drugs, including gabapentin.

It is important to note that early manifestations of hypersensitivity, such as fever or lymphadenopathy, may be present even though rash is not evident. If such signs or symptoms are present, the patient should be evaluated immediately. Gabapentin should be discontinued if an alternative etiology for the signs or symptoms cannot be established.

### **Anaphylaxis**

Gabapentin can cause anaphylaxis. Signs and symptoms in reported cases have included difficulty breathing, swelling of the lips, throat, and tongue, and hypotension requiring emergency treatment. Patients should be instructed to discontinue gabapentin and seek immediate medical care should they experience signs or symptoms of anaphylaxis.

### **Abuse and Dependence**

Cases of abuse and dependence have been reported in the post-marketing database. As with any CNS active drug, carefully evaluate patients for a history of drug abuse and observe them for possible signs of gabapentin abuse.

### **Information for patients**

To assure safe and effective use of gabapentin, the following information and instructions should be given to patients:

1. You should inform your physician about any prescription or non-prescription medications, alcohol or drugs you are now taking or are planning to take during your treatment with gabapentin.
2. You should inform your physician if you are pregnant, or if you are planning to become pregnant, or if you become pregnant while you are taking gabapentin.
3. Gabapentin is excreted in human milk, and the effect on the nursing infant is unknown. You should inform your physician if you are breast feeding an infant (see

#### Section **4.6 Fertility, pregnancy and lactation - Lactation**).

4. Gabapentin may impair your ability to drive a car or operate potentially dangerous machinery. Until it is known that this medication does not affect your ability to engage in these activities, do not drive a car or operate potentially dangerous machinery.
5. You should not allow more than 12 hours between gabapentin doses to prevent breakthrough convulsions.
6. Prior to initiation of treatment with gabapentin, the patient should be instructed that a rash or other signs or symptoms of hypersensitivity such as fever or lymphadenopathy may herald a serious medical event and that the patient should report any such occurrence to a physician immediately.

#### **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

There are spontaneous and literature case reports of respiratory depression, sedation, and death associated with gabapentin when coadministered with CNS depressants, including opioids. In some of these reports, the authors considered the combination of gabapentin with opioids to be a particular concern in frail patients, in the elderly, in patients with serious underlying respiratory disease, with polypharmacy, and in those patients with substance abuse disorders.

##### **Morphine**

In a study involving healthy volunteers (N=12), when a 60-mg controlled-release morphine capsule was administered 2 hours prior to a 600-mg gabapentin capsule, mean gabapentin AUC increased by 44% compared to gabapentin administered without morphine. This was associated with an increased pain threshold (cold pressor test). The clinical significance of such changes has not been defined. Morphine pharmacokinetic parameter values were not affected by administration of gabapentin 2 hours after morphine. The observed opioid-mediated side effects associated with morphine plus gabapentin did not differ significantly from morphine plus placebo. The magnitude of interaction at other doses is not known (see Section **4.4 Special warnings and precautions for use - General**).

No interaction between gabapentin and phenobarbital, phenytoin, valproic acid, or carbamazepine has been observed. Gabapentin steady-state pharmacokinetics are similar for healthy subjects and patients with epilepsy receiving these antiepileptic agents.

Co-administration of gabapentin with oral contraceptives containing norethindrone and/or ethinyl estradiol does not influence the steady-state pharmacokinetics of either component.

Co-administration of gabapentin with antacids containing aluminum and magnesium reduces gabapentin bioavailability by about 20%. It is recommended that gabapentin be taken about 2 hours following antacid administration.

Renal excretion of gabapentin is unaltered by probenecid.

A slight decrease in renal excretion of gabapentin that is observed when it is co-administered with cimetidine is not expected to be of clinical importance.

### **Laboratory Tests**

False positive readings were reported with the Ames N-Multistix SG<sup>®</sup> dipstick test when gabapentin was added to other anticonvulsant drugs. To determine urinary protein, the more specific sulfosalicylic acid precipitation procedure is recommended.

## **4.6 Fertility, pregnancy and lactation**

### **Fertility**

There is no effect on fertility in animal studies (see Section **5.3 Preclinical safety data - Impairment of fertility**).

### **Pregnancy**

Gabapentin crosses the human placenta.

Congenital malformations and adverse pregnancy outcomes have been reported with gabapentin use, however, there are no adequate and well-controlled studies in pregnant women and no definite conclusions can be made as to whether gabapentin is causally associated with an increased risk of congenital malformations or other adverse developmental outcomes when taken during pregnancy. The risk of birth defects is increased by a factor of 2 – 3 in the offspring of mothers treated with an antiepileptic medicinal product.

Studies in animals have shown reproductive toxicity (see Section **5.3 Preclinical safety data - Teratogenesis**). The potential risk for humans is unknown. Gabapentin should be

used during pregnancy only if the potential benefit to the mother clearly outweighs the potential risk to the fetus.

### **Lactation**

Gabapentin is excreted in human milk. Because the effect on the nursing infant is unknown, caution should be exercised when gabapentin is administered to a nursing mother. Gabapentin should be used in nursing mothers only if the benefits clearly outweigh the risks.

### **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Patients should be advised not to drive a car or operate potentially dangerous machinery until it is known that this medication does not affect their ability to engage in these activities.

### **4.8 Undesirable effects**

#### **Epilepsy**

Gabapentin has been evaluated for safety in more than 2,000 subjects and patients in adjunctive therapy studies and was well tolerated. Of these, 543 patients participated in controlled clinical trials. Since gabapentin was most often administered in combination with other antiepileptic agents, it was not possible to determine which agent(s), if any, was associated with adverse events.

Gabapentin has also been evaluated as monotherapy in more than 600 patients. Adverse events were usually mild to moderate in intensity.

#### **Incidence in controlled adjunctive therapy clinical trials**

TABLE 3 lists the treatment-emergent signs and symptoms that occurred in at least 1% of patients with partial seizures participating in placebo-controlled adjunctive therapy studies. In these studies, either gabapentin or placebo was added to the patient's current antiepileptic drug therapy. Adverse events were usually reported as mild to moderate.



<b>TABLE 3</b>				
<b>Summary of Treatment-emergent Signs and Symptoms in <math>\geq 1\%</math> of Gabapentin-treated Patients in Placebo-controlled Adjunctive Therapy Studies</b>				
<b>COSTART Body System Adverse Event</b>	<b>Gabapentin<sup>a</sup> N=543</b>		<b>Placebo<sup>a</sup> N=378</b>	
	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>
<b>Body as a Whole</b>				
Abdominal pain	10	1.8	9	2.4
Back pain	10	1.8	2	0.5
Fatigue	60	11.0	19	5.0
Fever	7	1.3	5	1.3
Headache	44	8.1	34	9.0
Viral infection	7	1.3	8	2.1
<b>Cardiovascular</b>				
Vasodilation	6	1.1	1	0.3
<b>Digestive System</b>				
Constipation	8	1.5	3	0.8
Dental abnormalities	8	1.5	1	0.3
Diarrhea	7	1.3	8	2.1
Dyspepsia	12	2.2	2	0.5
Increased appetite	6	1.1	3	0.8
Mouth or throat dry	9	1.7	2	0.5
Nausea and/or vomiting	33	6.1	27	7.1
<b>Hematologic and Lymphatic</b>				
Leukopenia	6	1.1	2	0.5
WBC decreased	6	1.1	2	0.5
<b>Metabolic and Nutritional</b>				
Peripheral edema	9	1.7	2	0.5
Weight increase	16	2.9	6	1.6
<b>Musculoskeletal System</b>				
Fracture	6	1.1	3	0.8
Myalgia	11	2.0	7	1.9
<b>Nervous System</b>				
Amnesia	12	2.2	0	0.0

<b>TABLE 3</b>				
<b>Summary of Treatment-emergent Signs and Symptoms in <math>\geq 1\%</math> of Gabapentin-treated Patients in Placebo-controlled Adjunctive Therapy Studies</b>				
<b>COSTART Body System Adverse Event</b>	<b>Gabapentin<sup>a</sup> N=543</b>		<b>Placebo<sup>a</sup> N=378</b>	
	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>
Ataxia	68	12.5	21	5.6
Confusion	9	1.7	7	1.9
Coordination abnormal	6	1.1	1	0.3
Depression	10	1.8	4	1.1
Dizziness	93	17.1	26	6.9
Dysarthria	13	2.4	2	0.5
Emotional lability	6	1.1	5	1.3
Insomnia	6	1.1	7	1.9
Nervousness	13	2.4	7	1.9
Nystagmus	45	8.3	15	4.0
Somnolence	105	19.3	33	8.7
Thinking abnormal	9	1.7	5	1.3
Tremor	37	6.8	12	3.2
Twitching	7	1.3	2	0.5
<b>Respiratory System</b>				
Coughing	10	1.8	5	1.3
Pharyngitis	15	2.8	6	1.6
Rhinitis	22	4.1	14	3.7
<b>Skin and Appendages</b>				
Abrasion	7	1.3	0	0.0
Acne	6	1.1	5	1.3
Pruritus	7	1.3	2	0.5
Rash	8	1.5	6	1.6
<b>Special Senses</b>				
Amblyopia	23	4.2	4	1.1
Diplopia	32	5.9	7	1.9
<b>Urogenital System</b>				
Impotence	8	1.5	4	1.1

<b>TABLE 3</b>				
<b>Summary of Treatment-emergent Signs and Symptoms in <math>\geq 1\%</math> of Gabapentin-treated Patients in Placebo-controlled Adjunctive Therapy Studies</b>				
<b>COSTART Body System Adverse Event</b>	<b>Gabapentin<sup>a</sup></b>		<b>Placebo<sup>a</sup></b>	
	<b>N=543</b>		<b>N=378</b>	
	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>

<sup>a</sup> Includes concomitant antiepileptic drug therapy

Pts - patients

### **Other adverse events observed during all clinical trials**

#### **Adjunctive therapy**

Those events that occurred in at least 1% of the study participants with epilepsy who received gabapentin as adjunctive therapy in any clinical study and that are not described in the previous section as frequently occurring treatment-emergent signs and symptoms during placebo-controlled studies are summarized below.

**Body as a Whole:** asthenia, malaise, facial edema.

**Cardiovascular System:** hypertension.

**Digestive System:** flatulence, anorexia, gingivitis.

**Hematologic and Lymphatic Systems:** purpura, most often described as bruises resulting from physical trauma.

**Musculoskeletal System:** arthralgia.

**Nervous System:** vertigo; hyperkinesia; increased, decreased, or absent reflexes, paresthesia; anxiety; hostility.

**Respiratory System:** pneumonia.

**Urogenital System:** urinary tract infection.

**Special Senses:** abnormal vision most often described as a visual disturbance.

#### **Monotherapy**

No new and unexpected adverse events were reported during the clinical trials for monotherapy. Dizziness, ataxia, somnolence, paresthesia, and nystagmus showed a dose relationship when comparing 300 mg/day to 3,600 mg/day.

#### **Geriatric use:**

Fifty-nine individuals aged 65 years or older received gabapentin in pre-marketing clinical trials. Side effects reported among these patients did not differ in kind from those reported in younger individuals. For patients with compromised renal function, the dose should be adjusted (see Section **4.2 Posology and method of administration - Dose adjustment in impaired renal function in patients with neuropathic pain or epilepsy and Dose adjustment in patients undergoing hemodialysis**).

### Pediatric use

The most commonly observed adverse events reported with the use of gabapentin in combination with other antiepileptic drugs in children aged 3 to 12 years, not seen in equal frequency among placebo-treated patients, were viral infection, fever, nausea and/or vomiting and somnolence.

<b>TABLE 4</b>		
<b>Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Children Aged 3 to 12 Years in Controlled Add-on Trials (Events in at least 2% of Gabapentin patients and numerically more frequent than in the placebo group)</b>		
<b>COSTART Body System</b>	<b>Gabapentin<sup>a</sup></b>	<b>Placebo<sup>a</sup></b>
<b>Adverse Event</b>	<b>N=119</b>	<b>N=128</b>
	<b>%</b>	<b>%</b>
<b>Body as a Whole</b>		
Viral infection	10.9	3.1
Fever	10.1	3.1
Weight increase	3.4	0.8
Fatigue	3.4	1.6
<b>Digestive System</b>		
Nausea and/or vomiting	8.4	7.0
<b>Nervous System</b>		
Somnolence	8.4	4.7
Hostility	7.6	2.3
Emotional lability	4.2	1.6
Dizziness	2.5	1.6
Hyperkinesia	2.5	0.8
<b>Respiratory System</b>		

<b>TABLE 4</b>		
<b>Incidence of Treatment-emergent Adverse Events Children Aged 3 to 12 Years in Controlled Add-on Trials (Events in at least 2% of Gabapentin patients and numerically more frequent than in the placebo group)</b>		
<b>COSTART Body System Adverse Event</b>	<b>Gabapentin<sup>a</sup> N=119 %</b>	<b>Placebo<sup>a</sup> N=128 %</b>
Bronchitis	3.4	0.8
Respiratory infection	2.5	0.8

<sup>a</sup> Includes concomitant antiepileptic drug therapy

Other events in more than 2% of children that occurred equally or more frequent in the placebo group included pharyngitis, upper respiratory infection, headache, rhinitis, convulsions, diarrhea, anorexia, coughing, and otitis media.

### **Withdrawal from treatment due to adverse events**

#### **Adjunctive therapy**

Approximately 7% of the more than 2,000 healthy volunteers and patients with epilepsy, spasticity, or migraine who received gabapentin in clinical studies withdrew due to adverse events.

In all clinical studies, the most frequently occurring events that contributed to discontinuation of gabapentin included somnolence, ataxia, dizziness, fatigue, and nausea and/or vomiting. Almost all participants had multiple complaints, none of which could be characterized as primary.

#### **Monotherapy**

Approximately 8% of the 659 patients who received gabapentin as monotherapy or conversion to monotherapy in pre-marketing trials discontinued treatment because of an adverse event. The adverse events most commonly associated with withdrawal were dizziness, nervousness, weight gain, nausea and/or vomiting and somnolence.

#### **Pediatric**

Approximately 8% of the 292 children aged 3 to 12 years who received gabapentin in

clinical trials discontinued treatment because of an adverse event. The adverse events most commonly associated with withdrawal in children were somnolence, hyperkinesia, and hostility.

**Neuropathic pain**

<b>TABLE 5</b>				
<b>Summary of Treatment-emergent Signs and Symptoms in <math>\geq 1\%</math> of Gabapentin-treated Patients in Neuropathic Pain Placebo-controlled Studies</b>				
<b>COSTART Body System</b> <b>Adverse Event</b>	<b>Gabapentin</b> <b>N=821</b>		<b>Placebo</b> <b>N=537</b>	
	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>
<b>Body as a Whole</b>				
Abdominal pain	23	2.8	17	3.2
Accidental injury	32	3.9	17	3.2
Asthenia	41	5.0	25	4.7
Back pain	19	2.3	8	1.5
Flu syndrome	21	2.6	14	2.6
Headache	45	5.5	33	6.1
Infection	38	4.6	40	7.4
Pain	30	3.7	36	6.7
<b>Digestive System</b>				
Constipation	19	2.3	9	1.7
Diarrhea	46	5.6	24	4.5
Dry mouth	27	3.3	5	0.9
Dyspepsia	16	1.9	10	1.9
Flatulence	14	1.7	6	1.1
Nausea	45	5.5	29	5.4
Vomiting	16	1.9	13	2.4
<b>Metabolic and Nutritional</b>				
Peripheral edema	44	5.4	14	2.6
Weight gain	14	1.7	0	0.0
<b>Nervous System</b>				
Abnormal gait	9	1.1	0	0.0
Amnesia	15	1.8	3	0.6

<b>TABLE 5</b>				
<b>Summary of Treatment-emergent Signs and Symptoms in <math>\geq 1\%</math> of Gabapentin-treated Patients in Neuropathic Pain Placebo-controlled Studies</b>				
<b>COSTART Body System Adverse Event</b>	<b>Gabapentin N=821</b>		<b>Placebo N=537</b>	
	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>	<b>n of Pts</b>	<b>(%)</b>
Ataxia	19	2.3	0	0.0
Confusion	15	1.8	5	0.9
Dizziness	173	21.1	35	6.5
Hypesthesia	11	1.3	3	0.6
Somnolence	132	16.1	27	5.0
Thinking abnormal	12	1.5	0	0.0
Tremor	9	1.1	6	1.1
Vertigo	8	1.0	2	0.4
<b>Respiratory System</b>				
Dyspnea	9	1.1	3	0.6
Pharyngitis	15	1.8	7	1.3
<b>Skin and Appendages</b>				
Rash	14	1.7	4	0.7
<b>Special Senses</b>				
Amblyopia	15	1.8	2	0.4

### **Post-marketing experience**

Sudden, unexplained deaths have been reported where a causal relationship to treatment with gabapentin has not been established.

Additional post-marketing adverse events reported include blood creatine phosphokinase increased, rhabdomyolysis, acute kidney failure, agitation, allergic reaction including urticaria, alopecia, anaphylaxis, angioedema, hyperglycemia and hypoglycemia (most often observed in patients with diabetes), breast hypertrophy, chest pain, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, elevated liver function tests (LFTs), erythema multiforme, fall, generalized edema, gynecomastia, hallucinations, hepatitis, hypersensitivity including systemic reactions, hyponatremia, jaundice, loss of consciousness, movement disorders, such as choreoathetosis, dyskinesia, and dystonia,

myoclonus, palpitation, pancreatitis, sexual dysfunction (including changes in libido, ejaculation disorders and anorgasmia), Stevens-Johnson syndrome, thrombocytopenia, tinnitus, and urinary incontinence.

Adverse events following the abrupt discontinuation of gabapentin have also been reported. The most frequently reported events were anxiety, insomnia, nausea, pain and sweating.

#### **4.9 Overdose**

Acute, life-threatening toxicity has not been observed with gabapentin overdoses of up to 49 g. Symptoms of the overdoses included dizziness, double vision, slurred speech, drowsiness, loss of consciousness, lethargy, and mild diarrhea. All patients recovered fully with supportive care.

Reduced absorption of gabapentin at higher doses may limit drug absorption at the time of overdosing, and hence, minimize toxicity from overdoses.

Although gabapentin can be removed by hemodialysis, based on prior experience, it is usually not required. However, in patients with severe renal impairment, hemodialysis may be indicated.

An oral lethal dose of gabapentin was not identified in mice and rats given doses as high as 8,000 mg/kg. Signs of acute toxicity in animals included ataxia, labored breathing, ptosis, hypoactivity, or excitation.

## **5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Gabapentin readily enters the brain and prevents seizures in a number of animal models of epilepsy. Gabapentin does not possess affinity for either GABAA or GABAB receptor nor does it alter the metabolism of GABA. It does not bind to other neurotransmitter receptors of the brain and does not interact with sodium channels. Gabapentin binds with high affinity to the  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) subunit of voltage-gated calcium channels and it is proposed that binding to the  $\alpha 2\delta$  subunit may be involved in gabapentin's anti-seizure effects in animals. Broad panel screening does not suggest any other drug target other than  $\alpha 2\delta$ .



Evidence from several pre-clinical models inform that the pharmacological activity of gabapentin may be mediated via binding to  $\alpha 2\delta$  through a reduction in release of excitatory neurotransmitters in regions of the central nervous system. Such activity may underlie gabapentin's anti-seizure activity. The relevance of these actions of gabapentin to the anticonvulsant effects in humans remains to be established.

Gabapentin also displays efficacy in several pre-clinical animal pain models. Specific binding of gabapentin to the  $\alpha 2\delta$  subunit is proposed to result in several different actions that may be responsible for analgesic activity in animal models. The analgesic activities of gabapentin may occur in the spinal cord as well as at higher brain centers through interactions with descending pain inhibitory pathways. The relevance of these pre-clinical properties to clinical action in humans is unknown.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

Gabapentin bioavailability is not dose proportional. That is, as the dose is increased, bioavailability decreases. Following oral administration, peak plasma gabapentin concentrations are observed within 2 to 3 hours. Absolute bioavailability of gabapentin capsules is approximately 60%. Food, including a high-fat diet, has no effect on gabapentin pharmacokinetics.

Gabapentin elimination from plasma is best described by linear pharmacokinetics.

The elimination half-life of gabapentin is independent of dose and averages 5 to 7 hours.

Gabapentin pharmacokinetics are not affected by repeated administration and steady-state plasma concentrations are predictable from single-dose data. Although plasma gabapentin concentrations were generally between 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  and 20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  in clinical studies, such concentrations were not predictive of safety or efficacy. Plasma gabapentin concentrations are dose proportional at doses of 300 mg or 400 mg given every 8 hours.

Pharmacokinetic parameters are given in TABLE 6.

**TABLE 6**  
**Summary of Gabapentin Mean (%RSD) Steady-state Pharmacokinetic Parameters Following Q8H Administration**

Pharmacokinetic Parameter	300 mg		400 mg	
	(n = 7)		(n = 11)	
$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ )	4.02	(24)	5.50	(21)
$t_{max}$ (h)	2.7	(18)	2.1	(47)
$t_{1/2}$ (h)	5.2	(12)	6.1	ND
$AUC_{(0-\infty)}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ )	24.8	(24)	33.3	(20)
Ae%	NA	NA	63.6	(14)

ND = Not determined

NA = Not available

Gabapentin is not bound to plasma proteins and has a volume of distribution equal to 57.7 L. In patients with epilepsy, gabapentin concentrations in the cerebrospinal fluid (CSF) are approximately 20% of corresponding steady-state trough plasma concentrations. Gabapentin is eliminated solely by renal excretion. There is no evidence of metabolism in man. Gabapentin does not induce hepatic mixed function oxidase enzymes responsible for drug metabolism.

In elderly patients, and in patients with impaired renal function, gabapentin plasma clearance is reduced. Gabapentin elimination rate constant, plasma clearance, and renal clearance are directly proportional to creatinine clearance.

Gabapentin is removed from plasma by hemodialysis. Dose adjustment in patients with compromised renal function or in those undergoing hemodialysis is recommended (see Section 4.2 Posology and method of administration - Dose adjustment in impaired renal function in patients with neuropathic pain or epilepsy and Dose adjustment in patients undergoing hemodialysis).

Gabapentin pharmacokinetics in children were determined in 24 healthy subjects between the ages of 4 and 12 years. In general, gabapentin plasma concentrations in children are similar to those in adults.

In a pharmacokinetic study in 24 healthy infants and children, pediatric subjects between 1 and 48 months of age achieved approximately 30% lower exposure (AUC) than that observed in pediatric subjects older than 5 years of age;  $C_{max}$  was lower and the clearance per body weight was higher in infants and younger children.

### 5.3 Preclinical safety data

#### Carcinogenesis

Gabapentin was given in the diet to mice at 200, 600, and 2,000 mg/kg/day and to rats at 250, 1,000, and 2,000 mg/kg/day for 2 years. A statistically significant increase in the incidence of pancreatic acinar cell tumors was found only in male rats at the highest dose. Peak plasma drug concentrations in rats at 2,000 mg/kg/day were 10 times higher than plasma concentrations in humans given at 3,600 mg/day. The pancreatic acinar cell tumors in male rats were low-grade malignancies, which did not affect survival, did not metastasize or invade surrounding tissue and were similar to those seen in concurrent controls. The relevance of these pancreatic acinar cell tumors in male rats to carcinogenic risk in humans is unclear.

#### Mutagenesis

Gabapentin demonstrated no genotoxic potential. It was not mutagenic *in vitro* in standard assays using bacterial or mammalian cells. Gabapentin did not induce structural chromosome aberrations in mammalian cells *in vitro* or *in vivo* and did not induce micronucleus formation in the bone marrow of hamsters.

#### Impairment of fertility

No adverse effects on fertility or reproduction were observed in rats at doses up to 2,000 mg/kg (approximately 5 times the maximum daily human dose, on a  $mg/m^2$  basis).

#### Teratogenesis

Gabapentin did not increase the incidence of malformations, compared to controls, in the offsprings of mice, rats, or rabbits at doses up to 50, 30, and 25 times, respectively, the daily human dose of 3,600 mg (4, 5 or 8 times, respectively, the human daily dose, on a  $mg/m^2$  basis).

Gabapentin induced delayed ossification in the skull, vertebrae, forelimbs and hindlimbs in rodents, indicative of fetal growth retardation. These effects occurred when pregnant mice

received oral doses of 1,000 or 3,000 mg/kg/day during organogenesis and in rats given 2,000 mg/kg/day prior to and during mating and throughout gestation. These doses are approximately 1 to 5 times the human dose of 3,600 mg, on a mg/m<sup>2</sup> basis.

No effects were observed in pregnant mice given 500 mg/kg/day (approximately half of the daily human dose, on a mg/m<sup>2</sup> basis).

An increased incidence of hydroureter and/or hydronephrosis was observed in rats given 2,000 mg/kg/day in a fertility and general reproduction study; 1,500 mg/kg/day in a teratology study; and 500, 1,000, and 2,000 mg/kg/day in a peri-natal and post-natal study. The significance of these findings is unknown, but they have been associated with delayed development. These doses are also approximately 1 to 5 times the human dose of 3,600 mg, on a mg/m<sup>2</sup> basis.

In a teratology study in rabbits, an increased incidence of post-implantation fetal loss occurred in female rabbits given 60, 300, and 1,500 mg/kg/day during organogenesis. These doses are approximately 1/4 to 8 times the daily human dose of 3,600 mg, on a mg/m<sup>2</sup> basis.

## **6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

Each capsule also contains lactose, corn starch, and talc.

### **6.2 Incompatibilities**

None known

### **6.3 Shelf-life**

Please see detail on carton.

### **6.4 Special precautions for storage**

**Capsule:** Do not store above 30°C

### **6.5 Dosage form and available pack sizes**

#### **Capsule**

Alu/PVC/PVDC Blister of 10 capsules. 1, 3 and 6 blisters per unit box

## 7 **MARKETING AUTHORIZATION HOLDER**

Viartis Healthcare (Thailand) Limited

Manufactured by: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico

Packed and released by: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, GERMANY

### **Warnings (based on the Ministry of Public Health's Announcement)**

1. The drug may cause drowsiness, should not drive a car or operate machinery or drink alcoholic beverages while taking the drug.
2. The drug may cause hematologic disorder.
3. Do not use the drug in pregnant women because it may cause infant's morbidity.
4. Use the drug with caution in patients with liver and kidney disease.

นิวกาบา  
(ยาแคปซูล)  
**NEUGABA™**  
(Capsules)

**1 ชื่อยา**

นิวกาบา™ (NEUGABA™)

**2 สูตรยา**

นิวกาบา เป็นยารับประทานในรูปแบบแคปซูล บรรจุตัวยาสำคัญ 300 มก.

gabapentin เป็นผลึกแข็ง ออกสีขาวยจนถึงสีขาวนวล ละลายได้ดีในน้ำและทั้งสารละลายน้ำที่เป็นต่างและกรด

**3 ลักษณะยา**

นิวกาบา เป็นยาแคปซูล สีเหลือง ภายในบรรจุผงยาสีขาวถึงขาวนวล

**4 คุณสมบัติทางคลินิก**

**4.1 ขอบ่งใช้**

**โรคลมชัก (Epilepsy)**

นิวกาบา มีขอบ่งใช้เป็นยาเดี่ยวในการรักษาโรคลมชักแบบ partial seizures with and without secondary generalization ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 12 ปี ขึ้นไป ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้เป็นยาเดี่ยวในเด็กอายุต่ำกว่า 12 ปี (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - โรคลมชัก: ผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปี**)

นิวกาบา มีขอบ่งใช้เป็นยารักษาเสริม (adjunctive therapy) ในการรักษาโรคลมชักแบบ partial seizures with and without secondary generalization ในผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 3 ปี ขึ้นไป ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้เป็นยารักษาเสริมร่วมกับยากันชัก

มาตรฐานในเด็กที่มีอายุต่ำกว่า 3 ปี (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - โรคลมชัก: เด็กอายุตั้งแต่ 3 ถึง 12 ปี)

### อาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic Pain)

นิวกาบา มีข้อบ่งชี้รักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (neuropathic pain) ในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปี ขึ้นไป ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยอายุต่ำกว่า 18 ปี

## 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา

### โดยทั่วไป

สามารถรับประทาน นิวกาบา ร่วมกับอาหารหรือไม่ก็ได้

การลดขนาดยา การหยุดยาหรือเปลี่ยนเป็นยาตัวอื่นในกรณีที่แพทย์เห็นสมควร ควรค่อยๆ เปลี่ยนแปลง ในช่วงเวลาไม่ต่ำกว่า 1 สัปดาห์

### โรคลมชัก (Epilepsy)

#### ผู้ใหญ่และเด็กที่มีอายุมากกว่า 12 ปี

ในการศึกษาทางคลินิก พบว่าขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาอยู่ในช่วง 900 มก./วัน ถึง 3,600 มก./วัน อาจเริ่มต้น การรักษาโดยให้ขนาดยา 300 มก. วันละ 3 ครั้ง ในวันแรก หรือค่อย ๆ เพิ่มขนาดยา (ตารางที่ 1) จากนั้นก็สามารถเพิ่มขนาดยาได้สูงสุดถึง 3,600 มก./วัน โดยแบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง ๆ ละเท่า ๆ กัน ซึ่งจากการศึกษาระยะยาวแบบเปิดฉลาก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับขนาดสูงถึง 4,800 มก./วัน สามารถทนต่อยาได้ดี ในกรณีที่รับประทานยานี้วันละ 3 ครั้ง แต่แต่ละครั้งไม่ควรห่างกันเกิน 12 ชั่วโมง เพื่อป้องกันมิให้มีโอกาสเกิดการชัก

ตารางที่ 1			
ตารางแสดงขนาดยา : การปรับขนาดยาตอนเริ่มต้นการรักษา (Initial Titration)			
ขนาดยา	วันที่ 1	วันที่ 2	วันที่ 3
900 มก.	300 มก. วันละครั้ง	300 มก. วันละสองครั้ง	300 มก. วันละสามครั้ง

เด็กอายุตั้งแต่ 3 ถึง 12 ปี

ขนาดยาเริ่มต้นควรอยู่ในช่วง 10-15 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้ครั้งละเท่าๆ กัน (วันละ 3 ครั้ง) และปรับขนาดยาเพิ่มขึ้นจนได้ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษา ภายในเวลาประมาณ 3 วัน ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาของนิวกาบา ในเด็กอายุตั้งแต่ 5 ปี ขึ้นไป อยู่ระหว่าง 25-35 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้ครั้งละเท่าๆ กัน (วันละ 3 ครั้ง) ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาในเด็กอายุตั้งแต่ 3 ปี ถึงต่ำกว่า 5 ปี คือ 40 มก./กก./วัน โดยแบ่งให้ครั้งละเท่าๆ กัน (วันละ 3 ครั้ง) จากการศึกษาทางคลินิก ระยะยาวเมื่อปรับขนาดยาจนถึง 50 มก./กก./วัน พบว่าผู้ป่วยทนยาได้ดี การรับประทานยาแต่ละครั้งไม่ควรห่างกันเกิน 12 ชั่วโมง

ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจระวังและติดตามความเข้มข้นของ gabapentin ในพลาสมา เพื่อให้การรักษามีประสิทธิภาพที่สุด ยิ่งไปกว่านั้น อาจใช้ นิวกาบา ร่วมกับยากันชักอื่นๆ โดยไม่ต้องกังวลในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ gabapentin ในพลาสมาหรือความเข้มข้นของยากันชักตัวอื่นๆ ในซีรัม

**อาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic Pain) ในผู้ใหญ่**

เริ่มต้นในขนาดยา 900 มก./วัน โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้งๆ ละ เท่าๆ กัน และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ตามความจำเป็นโดยดูจากการตอบสนองของผู้ป่วย จนถึงขนาดยาสูงสุด 3,600 มก./วัน ควรเริ่มต้นการรักษาด้วยการปรับขนาดยา (ตารางที่ 1)

**การปรับขนาดยาในผู้ป่วย neuropathic pain หรือลมชักที่มีการทำงานของไตบกพร่อง**

สำหรับผู้ป่วยไตบกพร่องและ/หรือผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม (hemodialysis) แนะนำให้ปรับขนาดยา (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2	
ขนาดยาของนิวกาบา ในผู้ใหญ่โดยดูจากการทำงานของไต	
Creatinine Clearance (มล./นาที)	ขนาดรับประทานต่อวัน <sup>a</sup> (มก./วัน)
มากกว่าหรือเท่ากับ 80	900-3,600
50-79	600-1,800
30-49	300-900
15-29	150 <sup>b</sup> -600
น้อยกว่า 15	150 <sup>b</sup> -300



<sup>a</sup> ควรแบ่งขนาดยาต่อวันให้ผู้ป่วยวันละ 3 ครั้ง โดยขนาดยาสำหรับผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ (creatinine clearance มากกว่าหรือเท่ากับ 80 มล./นาที) อยู่ระหว่าง 900 มก./วัน ถึง 3,600 มก./วัน และขนาดยาจะลดลงในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (creatinine clearance น้อยกว่า 79 มล./นาที)

<sup>b</sup> ให้อาหารในขนาด 300 มก. วันเว้นวัน

### การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับยา gabapentin และกำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม ควรเริ่มต้นด้วย loading dose 300 มก. ถึง 400 มก. แล้วจึงตามด้วย gabapentin ขนาด 200 มก. ถึง 300 มก. ทุก 4 ชั่วโมงของการทำการล้างไตผ่านไตเทียม

#### 4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่ภูมิไวเกินต่อยาเพนติน หรือส่วนประกอบของยานี้

#### 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

##### โดยทั่วไป

ถึงแม้ไม่มีหลักฐานว่าการหยุดยาเพนตินทันทีจะทำให้เกิดการชักใหม่ แต่การหยุดยากันชักทันทีทันใดในผู้ป่วยโรคลมชักอาจทำให้เกิดอาการชักแบบไม่หยุด (status epilepticus) ได้ (ดูหัวข้อ

#### 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - โดยทั่วไป)

โดยทั่วไป gabapentin จะไม่ได้ผลในการรักษา absence seizures

การรักษาด้วย gabapentin อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการเวียนศีรษะและมีอาการง่วงนอนร่วมด้วย ซึ่งอาจเพิ่มโอกาสในการได้รับบาดเจ็บโดยอุบัติเหตุ (หกล้ม) นอกจากนี้ รายงานหลังจากวางตลาดยังพบอาการสับสน หมดสติ และความผิดปกติทางจิตประสาท จึงควรแนะนำผู้ป่วยให้ระมัดระวังจนกว่าจะคุ้นเคยกับอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

#### การใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม opioid และยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ

ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม opioid ร่วมในการรักษา อาจพบว่ามีผลเสริมกันของ gabapentin เพิ่มขึ้น ควรเฝ้าสังเกตผู้ป่วยที่จำเป็นต้องรับการรักษาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง รวมถึงยากลุ่ม opioid อย่างระมัดระวังเพื่อหาอาการแสดงของการกดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ง่วงนอน (somnolence) ฤทธิ์สงบระงับ (sedation) และการกดการหายใจ (respiratory depression) และควรลดขนาดยาของ gabapentin หรือยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางที่ให้

ร่วมกัน ซึ่งรวมถึงยากลุ่ม opioid ตามความเหมาะสม (ดูหัวข้อ **4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น**)

โปรดใช้ความระมัดระวังเมื่อสั่งยา gabapentin ร่วมกับยากลุ่ม opioid เนื่องจากความเสี่ยงที่จะเกิดการกดระบบประสาทส่วนกลาง ในการศึกษาเชิงสังเกตการณ์แบบ nested case-control โดยใช้ข้อมูลประชากรในผู้ใช้ยากลุ่ม opioid พบว่าการสั่งยากลุ่ม opioid ร่วมกับ gabapentin มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงที่เพิ่มสูงขึ้นของการเสียชีวิตที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา opioid เมื่อเทียบกับการสั่งยา opioid เพียงอย่างเดียว (ค่า odds ratio ที่ปรับแล้ว [aOR] คือ 1.49 [ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 1.18 ถึง 1.88,  $p < 0.001$ ])

### **Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms**

มีรายงานปฏิกิริยาแพ้ยาภูมิไวเกินแบบ systemic ที่รุนแรงและคุกคามต่อชีวิต ได้แก่ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ในผู้ป่วยที่ได้รับยากันชัก รวมทั้ง gabapentin

สิ่งสำคัญที่ควรทราบคืออาการนำในช่วงแรกของภาวะภูมิไวเกิน เช่น ไข้ หรือ ต่อม้ำเหลืองโตอาจปรากฏขึ้นแม้ว่าจะไม่พบผื่นขึ้น ถ้าอาการแสดงหรืออาการเหล่านี้เกิดขึ้น ควรประเมินผู้ป่วยโดยทันที ควรหยุด gabapentin ถ้าไม่สามารถหาสาเหตุอื่นของการเกิดผื่นได้

### **การแพ้แบบ anaphylaxis**

Gabapentin สามารถก่อให้เกิดการแพ้แบบ anaphylaxis ได้ อาการและอาการแสดงต่างๆ ที่ได้รับรายงานนั้นรวมถึงอาการหายใจลำบาก อาการบวมที่ริมฝีปาก คอหอย และลิ้น และความดันเลือดต่ำซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาฉุกเฉิน ควรสั่งให้ผู้ป่วยหยุดใช้ gabapentin และไปพบแพทย์ทันที หากพบว่าเกิดอาการหรืออาการแสดงของการแพ้แบบ anaphylaxis

### **การใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา**

พบรายงานการใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยาในฐานข้อมูลหลังย่าวางจำหน่าย ควรประเมินประวัติการใช้ยาในทางที่ผิดของผู้ป่วยอย่างละเอียดและสังเกตอาการแสดงที่อาจบ่งชี้ถึงการใช้ gabapentin ในทางที่ผิด เช่น เดียวกับการให้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางตัวอื่นๆ

### **ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วย**

เพื่อให้การใช้ยา gabapentin ได้ผลดีและปลอดภัย ควรแนะนำผู้ป่วยดังนี้

1. คุณควรแจ้งแก่แพทย์ระหว่างที่ใช้ยา gabapentin ว่ากำลังใช้หรือวางแผนที่จะใช้ยาใด ไม่ว่าจะ เป็นยาที่มีใบสั่งแพทย์หรือไม่ก็ตาม รวมถึงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ด้วย
2. ควรแจ้งแก่แพทย์ถ้ากำลังมีครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ หรือเกิดตั้งครรภ์ ระหว่างการใช้ยา gabapentin
3. ควรแจ้งแก่แพทย์ถ้าอยู่ในระหว่างการให้นมบุตร เพราะยานี้ถูกขับออกทางน้ำนม และผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนมนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด (ดูหัวข้อ 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร - สตรีให้นมบุตร)
4. gabapentin อาจลดความสามารถในการขับชี่ยานยนต์ หรือทำงานกับเครื่องจักรกลมีอันตราย จึงไม่ควรขับชี่ยานยนต์หรือทำงานกับเครื่องจักรกลอันตราย จนกว่าจะทราบว่ายานี้ไม่มีผลต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้
5. ไม่ควรรับประทานยานี้ห่างกันเกิน 12 ชั่วโมง เพื่อป้องกันไม่ให้มีโอกาสเกิดการชัก
6. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำก่อนเริ่มการรักษาด้วย gabapentin เกี่ยวกับผื่น หรืออาการแสดงหรืออาการของภาวะภูมิไวเกิน เช่น ไข้ หรือต่อมน้ำเหลืองโต อาจนำมาซึ่งอาการที่ร้ายแรงได้ และผู้ป่วยควรรายงานการเกิดอาการเหล่านี้ให้แพทย์ทราบโดยทันที

#### 4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

มีรายงานทั้งที่เป็นรายงานโดยความสมัครใจ (spontaneous report) และจากงานวิจัยเรื่องอาการกด การหายใจ อาการสงบระงับ และการเสียชีวิตที่สัมพันธ์กับการใช้ gabapentin เมื่อใช้ร่วมกับยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งรวมถึงยากลุ่ม opioid ในบางรายงานเหล่านี้ ผู้เขียนพิจารณาว่าการใช้ gabapentin ร่วมกับยากลุ่ม opioid นั้นน่ากังวลเป็นพิเศษในผู้ป่วยที่อ่อนแอ ผู้สูงอายุ ผู้ป่วยที่มีโรคระบบทางเดินหายใจที่ร้ายแรงเป็นพื้นเดิม ในผู้ที่ใช้ยาร่วมหลายขนาน และในผู้ป่วยที่มีปัญหาการใช้ยาในทางที่ผิด (substance abuse disorder)

#### Morphine

การศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี (จำนวน 12 ราย), โดยให้ยาแคปซูล morphine ชนิดควบคุมการปลดปล่อยขนาด 60 มก. 2 ชั่วโมงก่อนการให้ยา gabapentin ชนิดแคปซูลขนาด 600 มก. ค่า AUC เฉลี่ยของ gabapentin เพิ่มขึ้น 44% เมื่อเทียบกับการให้ยา gabapentin โดยไม่ให้ morphine ซึ่งสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของ pain threshold (cold pressor test) ยังไม่มีการระบุชัดถึงความสำคัญทางคลินิกของการเปลี่ยนแปลงนี้ การให้ยา gabapentin 2 ชั่วโมงหลังจาก morphine ไม่กระทบค่าตัวแปรทางเภสัชจลนศาสตร์ของ morphine อาการข้างเคียงของยากลุ่ม opioid (opioid-mediated side effects) ที่สัมพันธ์กับการใช้ morphine ร่วมกับ gabapentin ไม่แตกต่างอย่างมี

นัยสำคัญกับการใช้ morphine ร่วมกับยาหลอก (placebo) ยังไม่ทราบขนาดของปฏิกิริยาสำหรับขนาดยาอื่น (ดูหัวข้อ 4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา - โดยทั่วไป)

ไม่พบว่ามีอันตรกิริยาระหว่างยา gabapentin กับยากันชักอื่น ไม่ว่าจะเป็น phenobarbital, phenytoin, valproic acid หรือ carbamazepine ค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ที่สภาวะคงที่ (steady state) ของ gabapentin ในผู้ที่มีสุขภาพดีและผู้ป่วยที่มีอาการชักซึ่งได้รับยากันชักเหล่านี้จะเหมือนกัน

การให้ gabapentin ร่วมกับยากุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีตัวยา norethindrone และ/หรือ ethinyl estradiol ไม่ทำให้เภสัชจลนศาสตร์ที่ระดับคงที่ของยาแต่ละตัวเปลี่ยนแปลงไป

การรับประทานยา gabapentin ร่วมกับยาลดกรด (antacid) ที่มีส่วนประกอบอลูมิเนียมและแมกนีเซียม จะลดค่า bioavailability ของ gabapentin ลงประมาณ 20% ฉะนั้นจึงควรรับประทาน gabapentin หลังยาลดกรดประมาณ 2 ชั่วโมง

probenecid ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการขจัด gabapentin ออกทางไต

การขจัด gabapentin ออกทางไตจะลดลงเล็กน้อยเมื่อให้ร่วมกับ cimetidine แต่ไม่คาดว่าจะมีความสำคัญในทางคลินิก

#### การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

มีรายงานว่าพบ false positive ในการอ่านผลจาก Ames N-Multistix SG<sup>®</sup> dipstick test เมื่อให้ gabapentin ร่วมกับยากันชักอื่นๆ ดังนั้นในการตรวจหาโปรตีนในปัสสาวะ จึงควรใช้ sulfosalicylic acid precipitation procedure ซึ่งจะมีผลจำเพาะเจาะจงกว่าแทน

#### 4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร

##### การเจริญพันธุ์

การศึกษาในสัตว์ไม่พบว่ามีผลต่อการเจริญพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการศึกษาทางคลินิก - ความบกพร่องของการเจริญพันธุ์)

##### สตรีมีครรภ์

Gabapentin สามารถผ่านรกของมนุษย์ได้

มีรายงานความพิการแต่กำเนิดและผลการตั้งครรภ์ที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ gabapentin อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาที่มีการควบคุมที่ดีและเพียงพอในสตรีมีครรภ์และไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า gabapentin มีความสัมพันธ์เชิงเหตุและผลกับการเพิ่มขึ้นของความถี่ในการเกิดความพิการแต่กำเนิดหรือผลทางพัฒนาการที่ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ หรือไม่เมื่อรับประทานยานี้ในระหว่างตั้งครรภ์ ความเสี่ยงของความผิดปกติแต่กำเนิดเพิ่มขึ้น 2 – 3 เท่าในลูกที่เกิดจากแม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก

การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายานี้เป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก - การเกิดทารกวิรูป) ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในมนุษย์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จึงควรใช้ gabapentin ขณะตั้งครรภ์เฉพาะในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดา มีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์อย่างแน่ชัดเท่านั้น

#### สตรีให้นมบุตร

gabapentin ถูกขับออกทางน้ำนม และผลต่อทารกที่ได้รับน้ำมนั้นยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นควรใช้ยานี้ในสตรีให้นมบุตรด้วยความระมัดระวังและเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นเท่านั้น

#### 4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานยนต์หรือควบคุมเครื่องจักรกล

ควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ขับขี่ยานยนต์หรือทำงานกับเครื่องจักรกลอันตราย จนกว่าจะทราบว่ายานี้ไม่มีผลต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้

#### 4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

##### โรคลมชัก (Epilepsy)

ได้มีการศึกษาความปลอดภัยของยา กาบาเพนติน ในอาสาสมัครและผู้ป่วยที่ได้รับยา กาบาเพนติน เสริมการรักษาอื่น ๆ และทนยาได้ดี จำนวนมากกว่า 2,000 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 543 ราย เข้าร่วมในการทดลองทางคลินิกแบบควบคุม เนื่องจาก กาบาเพนติน มักใช้ร่วมกับยากันชักอื่น ๆ จึงเป็นการยากที่จะบอกแน่ชัดว่า ผลอันไม่พึงประสงค์เกิดจากยาตัวใด

มีการประเมินการใช้ กาบาเพนติน เป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยมากกว่า 600 ราย พบว่าผลอันไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ มักอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

### อุบัติการณ์ของผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในการรักษา โดยให้เป็นยาเสริม

ตารางที่ 3 แสดงรายการอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นหลังการรักษา (treatment-emergent) ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 1% ของผู้ป่วยโรคลมชักชนิด partial seizures ที่ร่วมการศึกษาในการรักษาโดยให้เป็นยาเสริมแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอกโดยให้กาบาเพนติน หรือยาหลอกเพิ่มเข้าไปในการรักษาด้วยยากันชักที่ใช้ในขณะนั้นของผู้ป่วย พบว่าเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เป็นเพียงเล็กน้อยถึงปานกลาง

ตารางที่ 3				
ตารางแสดงอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นหลังการรักษาในจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Gabapentin ในการศึกษาการรักษาโดยให้เป็นยาเสริมแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก				
COSTART เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำแนกตามระบบของ ร่างกาย	กาบาเพนติน <sup>a</sup> N=543		ยาหลอก <sup>a</sup> N=378	
	จำนวนผู้ป่วย	(%)	จำนวนผู้ป่วย	(%)
<b>ร่างกายทั่วไป</b>				
ปวดท้อง	10	1.8	9	2.4
ปวดหลัง	10	1.8	2	0.5
อ่อนเพลีย	60	11.0	19	5.0
ไข้	7	1.3	5	1.3
ปวดศีรษะ	44	8.1	34	9.0
ติดเชื้อไวรัส	7	1.3	8	2.1
<b>หัวใจและหลอดเลือด</b>				
หลอดเลือดขยายตัว	6	1.1	1	0.3
<b>ระบบย่อยอาหาร</b>				
ท้องผูก	8	1.5	3	0.8
ความผิดปกติของฟัน	8	1.5	1	0.3
ท้องเสีย	7	1.3	8	2.1
อาหารไม่ย่อย	12	2.2	2	0.5
อยากอาหารเพิ่มขึ้น	6	1.1	3	0.8
ปากคอแห้ง	9	1.7	2	0.5

คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน	33	6.1	27	7.1
<b>เลือดและน้ำเหลือง</b>				
Leukopenia	6	1.1	2	0.5
เม็ดเลือดขาวลดลง	6	1.1	2	0.5
<b>การเผาผลาญและ โภชนาการ</b>				
บวมตามแขนขา	9	1.7	2	0.5
น้ำหนักเพิ่ม	16	2.9	6	1.6
<b>ระบบกล้ามเนื้อและ</b>				
<b>กระดูก</b>	6	1.1	3	0.8
กระดูกหัก	11	2.0	7	1.9
ปวดกล้ามเนื้อ				
<b>ระบบประสาท</b>				
สูญเสียความจำ	12	2.2	0	0.0
เดินเซ	68	12.5	21	5.6
สับสน	9	1.7	7	1.9
การประสานงานของอวัยวะที่ ทำงานร่วมกันผิดปกติ	6	1.1	1	0.3
ซีมีเศร้า	10	1.8	4	1.1
วิงเวียน	93	17.1	26	6.9
พูดลำบาก (dysarthria)	13	2.4	2	0.5
อารมณ์แปรปรวน				
นอนไม่หลับ	6	1.1	5	1.3
ตื่นเต้นผิดปกติ	6	1.1	7	1.9
ตากระตุก (nystagmus)	13	2.4	7	1.9
ง่วงนอน (somnia)	45	8.3	15	4.0
ผิดปกติทางการคิด	105	19.3	33	8.7
สั่น (tremor)	9	1.7	5	1.3
กล้ามเนื้อกระตุก	37	6.8	12	3.2
	7	1.3	2	0.5
<b>ระบบการหายใจ</b>				
ไอ	10	1.8	5	1.3

คอหอยอักเสบ	15	2.8	6	1.6
เยื่อจมูกอักเสบ	22	4.1	14	3.7
<b>ผิวหนังและ appendages</b>				
แผลถลอก	7	1.3	0	0.0
สิ่ว	6	1.1	5	1.3
คัน	7	1.3	2	0.5
ผื่น	8	1.5	6	1.6
<b>ประสาทสัมผัสพิเศษ</b>				
amblyopia	23	4.2	4	1.1
เห็นภาพซ้อน	32	5.9	7	1.9
<b>ระบบสืบพันธุ์และระบบ ปัสสาวะ</b>				
หย่อนสมรรถภาพทางเพศ	8	1.5	4	1.1

<sup>a</sup> รวมถึงการใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยากันชัก

### เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบในระหว่างการศึกษาทั้งหมดทางคลินิก

#### การใช้เป็นยาเสริมยากันชักมาตรฐาน (Adjunctive Therapy)

อาการข้างเคียงต่อไปนี้พบได้น้อยที่น้อยที่สุด 1% ของอาสาสมัครในการศึกษาทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งได้รับกาบาเพนตินเป็นยาเสริมยากันชักมาตรฐาน และไม่ได้กล่าวไว้ในหัวข้อข้างต้นว่าเป็นอาการแสดงและอาการหลังการรักษาที่พบบ่อยในระหว่างการศึกษาควบคุมด้วยยาหลอก พอสรุปแยกได้ดังนี้

ร่างกายโดยทั่วไป: อ่อนเพลีย ไม่สบายตัว หน้าบวม

ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตสูง

ระบบการย่อยอาหาร: ท้องอืด เบื่ออาหาร เหนื่อยอึดอัด

ระบบเลือดและน้ำเหลือง: จำเลือด ส่วนมากอธิบายว่ามีลักษณะคล้ายรอยช้ำจากการกระทบ

ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดข้อ

ระบบประสาท: รู้สึกหุน hyperkinesia (ลูกกลมไม่อยู่นิ่ง) reflex เพิ่มขึ้นหรือลดลง หรือหายไป

ความรู้สึกต่อสัมผัสผิดปกติ วิตกกังวล เกรี้ยวกราด

ระบบการหายใจ: ปอดบวม

ระบบสืบพันธุ์และระบบปัสสาวะ: การติดเชื้อของทางเดินปัสสาวะ

ประสาทสัมผัสพิเศษ: สายตาผิดปกติ ส่วนมากอธิบายว่ามีการรบกวนการมองเห็น



### การใช้เป็นยาเดี่ยว (Monotherapy)

ในการศึกษาทางคลินิกไม่มีรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ใหม่ หรือที่คาดไม่ถึงเมื่อใช้เป็นยาเดี่ยว โดยเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์เช่น เวียนศีรษะ เดินเซ ง่วงนอน ความรู้สึกผิดปกติ และ ตากระตุก (nystagmus) มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบกับขนาด 300 มก./วัน ถึง 3,600 มก./วัน

### การใช้ยาในผู้สูงอายุ

การศึกษาก่อนวางตลาดในบุคคลที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี ขึ้นไป จำนวน 59 คน ที่ได้รับยาแกบาเพนติน พบว่าผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า อย่างไรก็ตามควรมีการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - การปรับขนาดยาในผู้ป่วย neuropathic pain หรือลมชักที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และ การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม)

### การใช้ในเด็ก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดเมื่อให้ยาแกบาเพนตินร่วมกับยากันชักอื่นๆ ในเด็กที่มีอายุตั้งแต่ 3 ถึง 12 ปี โดยพบในความถี่ที่แตกต่างไปจากเด็กที่ได้รับการรักษาด้วยยาหลอกได้แก่ การติดเชื้อไวรัส เป็นไข้ คลื่นไส้ และ/หรืออาเจียน และง่วงนอน

ตารางที่ 4		
อุบัติการณ์ของเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นหลังการรักษาในเด็กที่มีอายุระหว่าง 3 ถึง 12 ปี จาก Controlled Add-on Trials (เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอย่างน้อย 2% ของผู้ป่วยที่ได้รับยาแกบาเพนติน และจำนวนที่พบบ่อยกว่าในผู้ที่ได้รับยาหลอก)		
COSTART	ยาแกบาเพนติน <sup>a</sup>	ยาหลอก <sup>a</sup>
ระบบของร่างกาย	N=119	N=128
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	%	%
ร่างกายโดยทั่วไป		
การติดเชื้อไวรัส	10.9	3.1
ไข้	10.1	3.1
น้ำหนักเพิ่ม	3.4	0.8
อ่อนเพลีย	3.4	1.6
ระบบย่อยอาหาร		
	8.4	7.0

คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน		
<b>ระบบประสาท</b>		
ง่วงนอน	8.4	4.7
เกร็งยวกราด	7.6	2.3
อารมณ์แปรปรวน	4.2	1.6
วิงเวียน	2.5	1.6
ลูกกลม ไม่อยู่นิ่ง	2.5	0.8
<b>ระบบทางเดินหายใจ</b>		
หลอดลมอักเสบ	3.4	0.8
การติดเชื้อทางเดินหายใจ	2.5	0.8

<sup>a</sup> รวมถึงการใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยากันชัก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่พบมากกว่า 2% ของเด็กและพบได้บ่อยกว่าหรือเท่ากับผู้ที่ได้รับยาหลอก ได้แก่ คอหอยอักเสบ การติดเชื้อในทางเดินหายใจส่วนบน ปวดศีรษะ เยื่อจมูกอักเสบ การชัก ท้องเสีย เบื่ออาหาร ไอ และ หูชั้นกลางอักเสบ

**การหยุดยาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ของยา**

**การใช้เสริมกับยากันชักมาตรฐาน (Adjunctive Therapy)**

มีการขอลอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยากาบาเพนดินประมาณ 7% จากอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และผู้ป่วยโรคลมชัก spasticity หรือ ไมเกรนจำนวนมากกว่า 2,000 คนที่เข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิกต่างๆ

จากการศึกษาทั้งหมดทางคลินิก ผลอันไม่พึงประสงค์ซึ่งทำให้ต้องหยุดยากาบาเพนดินซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ ง่วงนอน เติงเซ วิงเวียน อ่อนเพลีย และคลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน ซึ่งเกือบทั้งหมดของผู้เข้าร่วมจะมีผลอันไม่พึงประสงค์หลายอย่าง แต่ก็ไม่สามารถระบุได้ว่าผลอันไม่พึงประสงค์ใดเป็นสาเหตุหลักของการหยุดยา

**การใช้เป็นยาเดี่ยว (Monotherapy)**

ในการศึกษาก่อนยาวางตลาดในผู้ป่วย 659 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยากาบาเพนดินเป็นยาเดี่ยวหรือได้รับการเปลี่ยนการรักษาเป็นยากาบาเพนดินเพียงตัวเดียว พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 8% ได้หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ โดยผลอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการถอนตัวจาก

การศึกษาซึ่งพบบ่อยสุด ได้แก่ เวียนศีรษะ วิดกกังวล น้าหนักเพิ่ม คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน และ ง่วงนอน

### การใช้ยาในเด็ก

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก 292 ราย อายุตั้งแต่ 3 ถึง 12 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยา กาบาเพนติน พบว่ามีเด็กประมาณ 8% ที่หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ โดยผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยสุดได้แก่ ง่วงนอน ลุกกลนไม่อยู่นิ่ง และเกรี้ยวกราด

### อาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic Pain)

ตารางที่ 5				
ตารางแสดงอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นหลังการรักษาในจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา Neuropathic Pain ด้วยกาบาเพนติน จากการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก				
COSTART ระบบของร่างกาย เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์	กาบาเพนติน N=821		ยาหลอก N=537	
	จำนวนผู้ป่วย	(%)	จำนวนผู้ป่วย	(%)
ร่างกายโดยทั่วไป				
ปวดท้อง	23	2.8	17	3.2
บาดเจ็บจากอุบัติเหตุ	32	3.9	17	3.2
อาการอ่อนเปลี้ย หมดแรง	41	5.0	25	4.7
ปวดหลัง	19	2.3	8	1.5
กลุ่มอาการไขหวัด	21	2.6	14	2.6
ปวดศีรษะ	45	5.5	33	6.1
ติดเชื้	38	4.6	40	7.4
ปวด	30	3.7	36	6.7
ระบบย่อยอาหาร				
ท้องผูก	19	2.3	9	1.7
ท้องเสีย	46	5.6	24	4.5
ปากแห้ง	27	3.3	5	0.9
อาหารไม่ย่อย	16	1.9	10	1.9
ท้องอืด	14	1.7	6	1.1

คลื่นไส้	45	5.5	29	5.4
อาเจียน	16	1.9	13	2.4
<b>การเผาผลาญและโภชนาการ</b>				
บวมตามแขนขา	44	5.4	14	2.6
น้ำหนักเพิ่ม	14	1.7	0	0.0
<b>ระบบประสาท</b>				
ทำเดินผิดปกติ	9	1.1	0	0.0
สูญเสียความจำ	15	1.8	3	0.6
เดินเซ	19	2.3	0	0.0
สับสน	15	1.8	5	0.9
วิงเวียน	173	21.1	35	6.5
ความรู้สึกต่อการสัมผัสน้อยลง	11	1.3	3	0.6
ง่วงนอน	132	16.1	27	5.0
ผิดปกติทางการคิด	12	1.5	0	0.0
สั่น	9	1.1	6	1.1
รู้สึกหมุน	8	1.0	2	0.4
<b>ระบบทางเดินหายใจ</b>				
หายใจลำบาก	9	1.1	3	0.6
คอหอยอักเสบ	15	1.8	7	1.3
<b>ผิวหนังและ appendages</b>				
ผื่น	14	1.7	4	0.7
<b>ประสาทสัมผัสพิเศษ</b>				
amblyopia	15	1.8	2	0.4

### เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานหลังจากวางตลาด

พบว่ามีผู้ป่วยตายอย่างทันทีทันใดและไม่ทราบสาเหตุ แต่ยังไม่มียืนยันที่พิสูจน์ว่ามีความสัมพันธ์ เป็นเหตุเป็นผลกับการใช้ยา กาบาเพนติน

อาการอื่นๆ ที่รายงานเพิ่มเติม ได้แก่ ระดับครีเอทีนฟอสโฟไคเนส (creatin phosphokinase) ในเลือดเพิ่มขึ้น มีภาวะการสลายของกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyolysis) ไตทำงานล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน กระสับกระส่าย การแพ้ยา รวมทั้งลมพิษ ผื่นแดง การแพ้แบบ anaphylaxis angioedema ภาวะน้ำตาลในเลือดสูงและภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยเบาหวาน) เต้านมโต

(breast hypertrophy) เจ็บหน้าอก drug rash with eosinophilia and systemic symptoms ผลการตรวจการทำงานของตับ (LFTs) สูงขึ้น erythema multiforme หกล้ม บวมทั่วไป ภาวะนมโตในผู้ชาย (gynecomastia) ประสาทหลอน ภาวะภูมิไวเกิน รวมถึงปฏิกิริยาทั่วร่างกาย (systemic reaction) ระดับโซเดียมในเลือดต่ำ ตับอักเสบ ดีซ่าน หมดสติ การเคลื่อนไหวผิดปกติ เช่น choreoathetosis, dyskinesia และ dystonia กล้ามเนื้อกระตุกรัว (myoclonus) ใจสั่น ตับอ่อนอักเสบ เสื่อมสมรรถภาพทางเพศ (รวมถึง ความต้องการทางเพศเปลี่ยนแปลง การหลั่งอสุจิผิดปกติ และไม่สามารถบรรลุจุดสุดยอด) Stevens-Johnson syndrome ภาวะเกล็ดเลือดน้อย มีเสียงในหู และกลิ่นปัสสาวะไม่อยู่

มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์หลังจากการหยุดยาบาเพนตินอย่างทันที เหตุการณ์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ วิดกกังวล นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ปวด และเหงื่อออก

#### 4.9 การใช้ยาเกินขนาด

จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดในขนาดสูงถึง 49 กรัม ไม่พบอาการพิษเฉียบพลันที่คุกคามชีวิต แต่มีอาการจากการได้รับยาบาเพนตินเกินขนาด ได้แก่ วิงเวียน เห็นภาพซ้อน พูดไม่ชัด ง่วงซึม หมดสติ ภาวะเซื่องซึม และท้องเสียเล็กน้อยซึ่งทุกรายอาการเหล่านี้จะหายกลับสู่ปกติเมื่อได้รับการดูแลระดับประคอง

การที่ยานี้ถูกดูดซึมได้น้อยลงเมื่อให้ยาในขนาดสูงอาจจำกัดการดูดซึมยาในเวลาได้ยาเกินขนาด ดังนั้นจึงช่วยลดอันตรายจากการได้รับยาเกินขนาด

จากประสบการณ์ที่ผ่านมาไม่จำเป็นต้องทำการล้างไตผ่านไตเทียม แม้ว่าวิธีดังกล่าวสามารถขจัด gabapentin ออกไปได้ อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง อาจต้องได้รับการล้างไตผ่านไตเทียม เพื่อกำจัดยา gabapentin

จากการทดลองในหนู mice และหนู rats ที่ได้รับยาถึง 8,000 มก./กก. ก็ยังไม่สามารถกำหนด oral lethal dose ได้ พบอาการแสดงของการเป็นพิษเฉียบพลันในสัตว์ ได้แก่ เดินเซ หายใจลำบาก (labored breathing) เคลื่อนไหวน้อยลง (hypoactivity) หรือ ตื่นเต้น

## 5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

### 5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

gabapentin เข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว และป้องกันอาการชักในโมเดลสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลมชักหลายรูปแบบ gabapentin ไม่มีความชอบจับกับตัวรับ GABAA หรือ GABAB และไม่ปรับเปลี่ยนเม

ตามอลิซิมของ GABA ยานี้ไม่เข้าจับกับตัวรับสารสื่อประสาทอื่นๆ ในสมอง และไม่มีปฏิกิริยากับ sodium channels ทั้งนี้ gabapentin มีความชอบจับสูงกับ  $\alpha 2\delta$  (alpha-2-delta) subunit ของ voltage-gated calcium channels และมีการเสนอว่าการเข้าจับกับ  $\alpha 2\delta$  subunit อาจเกี่ยวข้องกับผลกั้นชักของ gabapentin ในสัตว์ จากการตรวจคัดกรองอย่างกว้างขวางไม่พบว่ายามี้เป้าหมายอื่นใดนอกจาก  $\alpha 2\delta$

หลักฐานจากการทดลองในระยะก่อนคลินิกหลายรูปแบบให้ข้อมูลว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ gabapentin อาจเกิดจากการเข้าจับกับ  $\alpha 2\delta$  โดยผ่านทางกลไกการลดลงของการปลดปล่อยสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์กระตุ้นภายในระบบประสาทส่วนกลาง ฤทธิ์ดังกล่าวอาจเป็นที่มาของฤทธิ์กั้นชักของ gabapentin ความเกี่ยวข้องระหว่างฤทธิ์เหล่านี้ของ gabapentin กับฤทธิ์กั้นชักในมนุษย์ยังคงต้องพิสูจน์กันต่อไป

gabapentin ยังแสดงประสิทธิผลในการศึกษาในระยะก่อนคลินิกโดยใช้โมเดลการปวดในสัตว์ทดลองหลายรูปแบบ มีข้อเสนอว่าการเข้าจับอย่างจำเพาะของ gabapentin กับ  $\alpha 2\delta$  subunit ส่งผลให้เกิดการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ซึ่งอาจเป็นที่มาของฤทธิ์ระงับปวดในสัตว์ทดลอง ฤทธิ์ระงับปวดของ gabapentin อาจเกิดขึ้นในไขสันหลัง และที่ศูนย์ความปวดในสมองส่วนบนผ่านทางปฏิสัมพันธ์กับ descending pain inhibitory pathways ยังไม่ทราบความเกี่ยวข้องของคุณสมบัติที่พบจากการศึกษาในระยะก่อนคลินิกเหล่านี้กับการออกฤทธิ์ทางคลินิกในมนุษย์

## 5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

bioavailability ของ gabapentin ไม่แปรผันตามขนาดยา โดยถ้าเพิ่มขนาดยามากขึ้นก็จะทำให้ bioavailability ลดลง ความเข้มข้นของยา gabapentin สูงสุดในพลาสมาภายใน 2-3 ชม. หลังจากรับประทานยา gabapentin ชนิดแคปซูล absolute bioavailability มีค่าประมาณ 60% และอาหาร (รวมอาหารที่มีไขมันสูง) ไม่รบกวนเภสัชจลนศาสตร์ของยา การกำจัด gabapentin จากพลาสมาอธิบายได้ดีที่สุดโดย linear pharmacokinetics

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาไม่ขึ้นกับขนาดของยา และมีค่าเฉลี่ย 5-7 ชั่วโมง

การให้ยา gabapentin ซ้ำๆ ไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ gabapentin ดังนั้นจึงสามารถคาดเดาค่าความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่ระดับยาคงที่ได้จากข้อมูลเมื่อให้ยาครั้งเดียว จากผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า โดยทั่วไปความเข้มข้นของยาในพลาสมาจะอยู่ระหว่าง 2 ถึง 20 ไมโครกรัม/มล. แต่ก็ไม่สามารถนำมากำหนดเป็นความเข้มข้นที่ให้ผลในการรักษาหรือความปลอดภัยได้ ความเข้มข้นของ gabapentin ในพลาสมาจะเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้ในขนาดยา

300 มก. หรือ 400 มก. ทุก 8 ชั่วโมง ค่า pharmacokinetic parameters ต่างๆ ได้แสดงในตารางที่ 6

**ตารางที่ 6**

**ตารางแสดง Gabapentin Mean (%RSD) Steady-state Pharmacokinetic Parameters หลังจากให้ยาทุก 8 ชั่วโมง**

Pharmacokinetic Parameter	300 มก.		400 มก.	
	(n=7)		(n=11)	
C <sub>max</sub> ไมโครกรัม/มล.)	4.02	(24)	5.50	(21)
t <sub>max</sub> (ชม.)	2.7	(18)	2.1	(47)
t <sub>1/2</sub> (ชม.)	5.2	(12)	6.1	ND
AUC <sub>(0-∞)</sub> (ไมโครกรัม.ชม./มล.)	24.8	(24)	33.3	(20)
Ae%	NA	NA	63.6	(14)

ND = Not determined (ไม่ได้กำหนด)

NA = Not available (ไม่มีข้อมูล)

gabapentin ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา มีปริมาตรการกระจายยาเท่ากับ 57.7 ลิตร โดยในผู้ป่วยโรคลมชักจะมีความเข้มข้นของ gabapentin ในน้ำไขสันหลัง (cerebrospinal fluid; CSF) ประมาณ 20% ของความเข้มข้นในพลาสมาขณะอยู่ในช่วงต่ำสุดและเป็น steady-state (steady-state trough concentration) gabapentin ถูกขับออกทางไตเท่านั้น ไม่พบเมตาบอลิซึมในมนุษย์ gabapentin ไม่ได้เหนี่ยวนำ hepatic mixed function oxidase enzyme ที่มีผลต่อเมตาบอลิซึมของยา

สำหรับผู้ป่วยสูงอายุหรือผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง จะมีการขับ gabapentin ออกจากพลาสมาลดลง ค่า elimination-rate constant, plasma clearance และ renal clearance ของ gabapentin เป็นสัดส่วนโดยตรงกับค่า creatinine clearance

gabapentin ถูกกำจัดจากพลาสมาโดยการล้างไตผ่านไตเทียม แนะนำให้ปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่ไตทำงานบกพร่องหรือในผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม (ดูหัวข้อ 4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - การปรับขนาดยาในผู้ป่วย neuropathic pain หรือลมชักที่มีการทำงานของไตบกพร่อง และการปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม)

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กสุขภาพดีจำนวน 24 คน ที่มีอายุระหว่าง 4 ถึง 12 ปี พบว่า โดยทั่วไปจะมีระดับของยา gabapentin ในพลาสมาเหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา gabapentin ในทารกและเด็กสุขภาพดีจำนวน 24 คน พบว่า ค่า AUC ในเด็กอายุระหว่าง 1 ถึง 48 เดือน ต่ำกว่าประมาณ 30% เมื่อเปรียบเทียบกับเด็กอายุมากกว่า 5 ปี และมีค่า  $C_{max}$  ต่ำกว่า และค่าการกำจัดยาต่อน้ำหนักตัวสูงกว่าในทารกและเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี

### 5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก

#### การก่อมะเร็ง

มีการผสม gabapentin ในอาหารและให้แก่หนู mice ในขนาด 200 600 และ 2,000 มก./กก./วัน และ แก่หนู (rats) ในขนาด 250 1,000 และ 2,000 มก./กก./วัน เป็นเวลา 2 ปี พบว่าอุบัติการณ์ของ pancreatic acinar cell tumors ในหนู rats ตัวผู้ที่ได้รับ gabapentin ในขนาดสูงสุด มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับยาสูงสุดในพลาสมาของหนู rat ที่ได้ยาขนาด 2,000 มก./กก./วัน สูงเป็น 10 เท่าของระดับยาในพลาสมาในคนที่ได้รับยาในขนาด 3,600 มก. ต่อวัน pancreatic acinar cell tumors ในหนู rat ตัวผู้ เป็นมะเร็งเกรดต่ำ ซึ่งไม่มีผลต่อการมีชีวิตรอดและ ไม่มีการกระจายไปที่อื่น (metastasis) หรือลุกลามไปยังเนื้อเยื่อรอบด้าน ซึ่งคล้ายคลึงกับที่พบในหนูที่ใช้เป็นตัวควบคุม สำหรับความสัมพันธ์ของ pancreatic acinar cell tumors เหล่านี้ในหนู rats ตัวผู้กับความเสี่ยงการเกิดมะเร็งในคนยังไม่ชัดเจน

#### การกลายพันธุ์

gabapentin ไม่ทำให้เกิดพิษต่อพันธุกรรม จากการทดลองวิเคราะห์มาตรฐานในหลอดทดลองโดยใช้เซลล์แบคทีเรียหรือเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม พบว่า gabapentin ไม่ทำให้เกิดการกลายพันธุ์ gabapentin ไม่เหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติในโครงสร้างของโครโมโซม (structural chromosome aberrations) ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมทั้งในหลอดทดลองและในสิ่งมีชีวิต และไม่เหนี่ยวนำให้เกิด micronucleus formation ในไขกระดูกของตัวแฮมสเตอร์ (hamsters)

#### ความบกพร่องของการเจริญพันธุ์

ไม่พบผลอันไม่พึงประสงค์ต่อการเจริญพันธุ์หรือการสืบพันธุ์ของหนู rat ที่ได้รับ gabapentin ในขนาดสูงถึง 2,000 มก./กก. (ประมาณ 5 เท่าของขนาดยาสูงสุดที่ใช้ในคนต่อวัน เมื่อเทียบเป็น มก./ตารางเมตร)

#### การเกิดทารกวิรูป



การให้ยา gabapentin ในขนาดไม่เกิน 50 30 และ 25 เท่าของขนาดยา 3,600 มก. ต่อวันของคน (4 เท่า 5 เท่า หรือ 8 เท่า ของขนาดยาของคนต่อวันเมื่อเทียบเป็น มก./ตารางเมตร ตามลำดับ) ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์เกิดรูปร่างพิกลพิการในลูกของหนู mice หนู rats หรือ กระจ่าง ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

gabapentin ทำให้การสร้างกระดูกในกะโหลกศีรษะ กระดูกสันหลัง ขาหน้า และ ขาหลัง ในสัตว์ที่ใช้ พันแทะ ช้าง บ่งชี้ถึงการเจริญเติบโตที่ช้าของทารกในครรภ์ ผลกระทบนี้เกิดเมื่อหนู mice ที่ตั้ง ท้องกินยาในขนาด 1,000 หรือ 3,000 มก./กก./วัน ระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะ และในหนู rat เมื่อ ได้รับยาในขนาด 2,000 มก./กก./วัน ก่อน และระหว่างการผสมพันธุ์และตลอดช่วงระยะเวลาตั้งท้อง ขนาดของยานี้เป็นประมาณ 1 ถึง 5 เท่าของขนาดยา 3,600 มก. ที่ใช้ในคนเมื่อเทียบเป็น มก./ ตารางเมตร

ไม่พบผลกระทบในหนู mice ที่ตั้งท้องที่ได้รับยาในขนาด 500 มก./กก./วัน (ประมาณครึ่งเท่าของ ขนาดยาต่อวันในคน เมื่อเทียบเป็น มก./ตารางเมตร)

พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของ hydroureter และ/หรือ hydronephrosis จากการศึกษาคัดกรองผสม พันธุ์และสืบพันธุ์โดยทั่วไปของหนู rats เมื่อให้ยาในขนาด 2,000 มก./กก./วัน จากการศึกษาคัดกรอง เกิดทารกวิรูป เมื่อให้ยาในขนาด 1,500 มก./กก./วัน และจากการศึกษาในช่วง perinatal และ postnatal เมื่อให้ยาในขนาด 500 1,000 และ 2,000 มก./กก./วัน ยังไม่ทราบแน่ชัดถึงนัยสำคัญของการค้นพบนี้ แต่มีความสัมพันธ์กับพัฒนาการที่ช้า ขนาดยานี้ประมาณ 1 ถึง 5 เท่าของขนาดยา 3,600 มก. ที่ใช้ในคน เมื่อเทียบเป็น มก./ตารางเมตร

ในการศึกษาคัดกรองเกิดทารกวิรูปในกระจ่าง พบว่ามีอุบัติการณ์สูญเสียของตัวอ่อนหลังการฝังตัว เพิ่มขึ้น เมื่อให้ยาแก่กระจ่างตัวเมียในขนาด 60 และ 300 และ 1,500 มก./กก./วัน ระหว่างขั้นตอน การสร้างอวัยวะ ขนาดของยานี้ประมาณ ¼ ถึง 8 เท่าของขนาดยา 3,600 มก. ที่ใช้ในคนต่อวัน เมื่อ เทียบเป็น มก./ตารางเมตร

## 6 รายละเอียดทางเภสัชกรรม

### 6.1 ส่วนประกอบอื่นในตำรับ

ในแต่ละแคปซูล ประกอบด้วย lactose, corn starch และ talc

### 6.2 ความไม่เข้ากันกับยาอื่น

ยังไม่ทราบ

### 6.3 อายุยา

โปรดดูรายละเอียดบนภาชนะบรรจุ

### 6.4 ข้อควรระวังเป็นพิเศษในการเก็บยา

ยาแคปซูล : เก็บที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส

### 6.5 รูปแบบยาและขนาดบรรจุที่มีการจำหน่าย

ยาแคปซูล

แผงชนิด Alu/PVC/PVDC บรรจุยาแผงละ 10 แคปซูล กล่องละ 1, 3 หรือ 6 แผง

## 7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำเข้าหรือส่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริค เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

ผู้ผลิต: Pfizer Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico

ผู้บรรจุผลิตภัณฑ์และผู้ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, GERMANY

### คำเตือน (ตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข)

1. ยานี้อาจทำให้วงซีม จึงไม่ควรขับซียานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร และไม่ควรถู่มสุรา หรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ ขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต