PI Title: Gabapentin – VB, PR – Freiburg, Germany
PI Date: April 01, 2024
PI rev no.: 8.1
Country: Thailand
Reference: CCDS 23.0, date: May 24, 2023

เอกสารกำกับยา

นิวกาบา
(ยาแคปซูล)
NEUGABA™
(Capsules)

1 ชื่อยา
นิวกาบา™ (NEUGABA™)

2 สูตรยา
นิวกาบา เป็นยารับประทานในรูปแบบแคปซูล บรรจุตัวยาสำคัญ 300 มก.

gabapentin เป็นผลึกแข็ง ออกสีขาวจนถึงสีขาวนวล ละลายได้ดีในน้ำและทั้งสารละลายน้ำที่เป็นด่างและกรด

3 ลักษณะยา
ยาแคปซูล

4 คุณสมบัติทางคลินิก
4.1 ข้อบ่งใช้
โรคลมชัก (Epilepsy)

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

นิวกาบา มีข้อบ่งใช้เป็นยารักษาเสริม (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 มีข้อบ่งใช้รักษาอาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (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 ครั้งๆ ละเท่า ๆ กัน ซึ่งจากการศึกษาระยะยาวแบบเปิดฉลาก พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาขนาดสูงถึง 4,800 มก./วัน สามารถทนต่อยาได้ดี ในกรณีที่รับประทานยานี้วันละ 3 ครั้ง แต่ละครั้งไม่ควรห่างกันเกิน 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

ขนาดยาเริ่มต้นควรจะอยู่ในช่วง 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) จากการศึกษาทางคลินิกระยะยาวเมื่อปรับขนาดยาจนถึง 50 มก./กก./วัน พบว่าผู้ป่วยทนยาได้ดี การรับประทานยาแต่ละครั้งไม่ควรห่างกันเกิน 12 ชั่วโมง

ไม่มีความจำเป็นที่จะต้องตรวจระวังและติดตามความเข้มข้นของ gabapentin ในพลาสมาเพื่อที่จะให้การรักษาที่เหมาะสมที่สุด ยิ่งไปกว่านั้น อาจใช้ นิวกาบา ร่วมกับยากันชักอื่นๆ โดยไม่ต้องกังวลในเรื่องของการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ gabapentin ในพลาสมาหรือความเข้มข้นของยากันชักตัวอื่นๆ ในซีรั่ม

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[a] (มก./วัน)
มากกว่าหรือเท่ากับ 80	900-3,600
50-79	600-1,800
30-49	300-900
15-29	150[b]-600
น้อยกว่า 15	150[b]-300

[a] 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)
[b] ให้ยาในขนาด 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

ห้ามใช้กับผู้ป่วยที่ภูมิไวเกินต่อยากาบาเพนติน หรือส่วนประกอบของยานี้

4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา

โดยทั่วไป
ถึงแม้ไม่มีหลักฐานว่าการหยุดยากาบาเพนตินทันทีจะทำให้เกิดการชักใหม่ แต่การหยุดยากันชักทันทีทันใดในผู้ป่วยโรคลมชักอาจทำให้เกิดอาการชักแบบไม่หยุด (status epilepticus) ได้ (ดูหัวข้อ **4.2 ขนาดและวิธีใช้ยา - โดยทั่วไป**)

โดยทั่วไป gabapentin จะไม่ได้ผลในการรักษา absence seizures

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

การใช้ยาร่วมกับยากลุ่ม opioid และยาที่มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลางอื่น ๆ
ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องใช้ยากลุ่ม opioid ร่วมในการรักษา อาจพบว่ามีความเข้มข้นของ 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 เช่นไข้ หรือ ต่อมน้ำเหลืองโตอาจปรากฏขึ้นแม้ว่าจะไม่พบผื่นขึ้น ถ้าอาการแสดงหรืออาการเหล่านี้เกิดขึ้น ควรประเมินผู้ป่วยโดยทันที ควรหยุด gabapentin ถ้าไม่สามารถหาสาเหตุอื่นของการเกิดผื่นได้

การแพ้แบบ anaphylaxis
Gabapentin สามารถก่อให้เกิดการแพ้แบบ anaphylaxis ได้ อาการและอาการแสดงต่างๆ ที่ได้รับรายงานนั้นรวมถึงอาการหายใจลำบาก อาการบวมที่ริมฝีปาก คอหอย และลิ้น และความดันเลือดต่ำซึ่งจำเป็นต้องได้รับการรักษาฉุกเฉิน ควรสั่งให้ผู้ป่วยหยุดใช้ gabapentin และไปพบแพทย์ทันทีหากพบว่าเกิดอาการหรืออาการแสดงของการแพ้แบบ anaphylaxis

การใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยา
พบรายงานการใช้ยาในทางที่ผิดและการติดยาในฐานข้อมูลหลังยาวางจำหน่าย ควรประเมินประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด และ/หรือความผิดปกติทางจิตเวชของผู้ป่วยอย่างละเอียด เช่นเดียวกับการให้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางตัวอื่นๆ

ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อพิจารณาใช้ยา gabapentin ในผู้ป่วยที่มีการใช้ยาในทางที่ผิดในปัจจุบันหรือเคยมีประวัติการใช้ยาในทางที่ผิด ซึ่งเป็นผู้ที่อาจมีความเสี่ยงสูงขึ้นในการใช้ยา gabapentin ในทางที่ผิด (ดูหัวข้อ **5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์**)

ควรเฝ้าติดตามผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา gabapentin เพื่อสังเกตอาการและอาการแสดงของการใช้ยา gabapentin ในทางที่ผิดหรือการติดยา เช่น การเกิดอาการดื้อยา การเพิ่มขนาดยา และพฤติกรรมการแสวงหายา

อาการถอนยา
หลังจากที่หยุดการรักษาด้วยยา gabapentin ในระยะสั้นและระยะยาว พบอาการถอนยาในผู้ป่วยบางราย อาการถอนยาอาจเกิดขึ้นในระยะเวลาไม่นานหลังจากที่หยุดยา โดยทั่วไปจะเกิดขึ้นภายใน 48 ชั่วโมง อาการที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ วิตกกังวล นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ปวด เหงื่อออก สั่น ปวดศีรษะ ซึมเศร้า รู้สึกผิดปกติ วิงเวียน และความรู้สึกไม่สบาย

ผู้หญิงที่สามารถมีบุตรได้/การคุมกำเนิด
การใช้ยา gabapentin ในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์อาจก่อให้เกิดความผิดปกติโดยกำเนิดที่รุนแรงกับทารกในครรภ์ ไม่ควรใช้ยา gabapentin ในระหว่างตั้งครรภ์เว้นแต่ประโยชน์ที่มารดาได้รับจะมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นกับทารกในครรภ์อย่างชัดเจน ผู้หญิงที่สามารถมีบุตรได้ต้องใช้วิธีการคุมกำเนิดที่มีประสิทธิภาพระหว่างการรักษา (ดูหัวข้อ **4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร – สตรีมีครรภ์**)

ข้อแนะนำสำหรับผู้ป่วย
เพื่อให้การใช้ยา gabapentin ได้ผลดีและปลอดภัย ควรแนะนำผู้ป่วยดังนี้

1. คุณควรแจ้งแก่แพทย์ระหว่างที่ใช้ยา gabapentin ว่ากำลังใช้หรือวางแผนที่จะใช้ยาใด ไม่ว่าจะเป็นยาที่มีใบสั่งแพทย์หรือไม่ก็ตาม รวมถึงเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ด้วย
2. ควรแจ้งแก่แพทย์ถ้ากำลังมีครรภ์ หรือวางแผนจะตั้งครรภ์ หรือเกิดตั้งครรภ์ ระหว่างการใช้ยา gabapentin
3. ควรแจ้งแก่แพทย์ถ้าอยู่ในระหว่างการให้นมบุตร เพราะยานี้ถูกขับออกทางน้ำนม และผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนมนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด (ดูหัวข้อ **4.6 ผลของยาต่อการเจริญพันธุ์และการใช้ยาในสตรีมีครรภ์และให้นมบุตร - สตรีให้นมบุตร**)

4. gabapentin อาจลดความสามารถในการขับขี่ยานยนต์ หรือทำงานกับเครื่องจักรกลมีอันตราย จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์หรือทำงานกับเครื่องจักรกลอันตราย จนกว่าจะทราบว่ายานี้ไม่มีผลต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้
5. ไม่ควรรับประทานยานี้ห่างกันเกิน 12 ชั่วโมง เพื่อป้องกันมิให้มีโอกาสเกิดการชัก
6. ผู้ป่วยควรได้รับคำแนะนำก่อนเริ่มการรักษาด้วย gabapentin เกี่ยวกับผื่น หรืออาการแสดงหรืออาการของภาวะภูมิไวเกิน เช่น ไข้ หรือต่อมน้ำเหลืองโต อาจนำมาซึ่งอาการที่ร้ายแรงได้ และผู้ป่วยควรรายงานการเกิดอาการเหล่านี้ให้แพทย์ทราบโดยทันที

4.5 อันตรกิริยาระหว่างยาและอันตรกิริยาในรูปแบบอื่น

มีรายงานทั้งที่เป็นรายงานโดยความสมัครใจ (spontaneous report) และจากงานวิจัยเรื่องอาการกดการหายใจ 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 ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญกับการใช้ 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 ร่วมกับยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มีตัวยา 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® 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

ความเสี่ยงของความผิดปกติแต่กำเนิดเพิ่มขึ้น 2 – 3 เท่าในลูกที่เกิดจากแม่ที่ได้รับการรักษาด้วยยากันชัก

ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยเชิงสังเกตการณ์ ซึ่งประกอบด้วยผู้หญิงที่ตั้งครรภ์มากกว่า 1,700 คนที่ได้รับยา gabapentin โดยอิงจากข้อมูลที่เก็บรวบรวมตามปกติจากทะเบียนของฝ่ายปกครองและทะเบียนทางการแพทย์ในประเทศเดนมาร์ก ฟินแลนด์ นอร์เวย์ และสวีเดน ข้อมูลที่พบไม่บ่งชี้ว่าการใช้ยาทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความพิการแต่กำเนิดที่รุนแรง ผลลัพธ์การคลอดที่ไม่พึงประสงค์ หรือผลลัพธ์ที่ทำให้เกิดความผิดปกติในการพัฒนาระบบประสาทหลังคลอดในผู้หญิงตั้งครรภ์ที่ได้รับยา

gabapentin อย่างมีนัยสำคัญ

สำหรับความพิการแต่กำเนิดที่รุนแรง อัตราส่วนความชุกที่ปรับค่าแล้ว (aPR) และช่วงความเชื่อมั่น (CI) 95% ในการวิเคราะห์อภิมานมาตรฐานสำหรับการได้รับยา gabapentin ในไตรมาสแรก เทียบกับไม่ได้รับยากันชักอยู่ที่ 0.99 (0.80-1.23)

โดยสรุปแล้ว ไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับภาวะตายคลอด ภาวะทารกแรกเกิดที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่าอายุครรภ์ การที่มีคะแนน Apgar ต่ำ และภาวะศีรษะเล็ก aPR อยู่ที่ 1.21 (1.02-1.44) สำหรับทารกแรกเกิดน้ำหนักน้อย, 1.16 (1.00-1.35) สำหรับภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ในประชากรเด็กที่ได้รับยาเมื่ออยู่ในครรภ์ การศึกษาวิจัยไม่ได้ให้หลักฐานที่แสดงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นต่อผลลัพธ์ในด้านการพัฒนาระบบประสาท เช่น โรคสมาธิสั้น (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) กลุ่มอาการออทิสติก (autism spectrum disorders, ASD) และความบกพร่องทางสติปัญญา

พบกลุ่มอาการถอนยาในทารกแรกเกิดในทารกแรกเกิดที่ได้รับยา gabapentin ขณะอยู่ในครรภ์ การได้รับยา gabapentin ร่วมกับยากลุ่มโอปิออยด์ระหว่างการตั้งครรภ์อาจทำให้ความเสี่ยงต่อการเกิดกลุ่มอาการถอนยาในทารกแรกเกิดเพิ่มขึ้น

การศึกษาในสัตว์แสดงให้เห็นว่ายานี้เป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ (ดูหัวข้อ **5.3 ข้อมูลความปลอดภัยก่อนการวิจัยทางคลินิก - การเกิดทารกวิรูป**) ดังนั้นไม่ควรใช้ยา gabapentin ขณะตั้งครรภ์เว้นแต่พิจารณาแล้วว่าประโยชน์ที่อาจเกิดขึ้นต่อมารดามีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นต่อทารกในครรภ์อย่างแน่ชัดเท่านั้น

สตรีให้นมบุตร

gabapentin ถูกขับออกทางน้ำนม และผลต่อทารกที่ได้รับน้ำนมนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นควรใช้ยานี้ในสตรีให้นมบุตรด้วยความระมัดระวังและเมื่อพิจารณาแล้วว่ามีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นเท่านั้น

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่ยานยนต์หรือควบคุมเครื่องจักรกล

ควรแนะนำผู้ป่วยไม่ให้ขับขี่ยานยนต์หรือทำงานกับเครื่องจักรกลอันตราย จนกว่าจะทราบว่ายานี้ไม่มีผลต่อความสามารถที่เกี่ยวข้องกับกิจกรรมเหล่านี้

4.8 ผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

โรคลมชัก (Epilepsy)

ได้มีการศึกษาความปลอดภัยของยากาบาเพนตินในอาสาสมัครและผู้ป่วยที่ได้รับยากาบาเพนตินเสริมการรักษายาอื่นๆ และทนยาได้ดี จำนวนมากกว่า 2,000 คน ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 543 รายเข้าร่วมในการทดลองทางคลินิกแบบควบคุม เนื่องจากกาบาเพนตินมักใช้ร่วมกับยากันชักอื่นๆ จึงเป็นการยากที่จะบอกแน่ชัดว่า ผลอันไม่พึงประสงค์เกิดจากยาตัวใด

มีการประเมินการใช้กาบาเพนตินเป็นยาเดี่ยวในผู้ป่วยมากกว่า 600 ราย พบว่าผลอันไม่พึงประสงค์ต่างๆ มักอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

อุบัติการณ์ของผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมในการรักษาโดยให้เป็นยาเสริม

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

ตารางที่ 3

ตารางแสดงอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นหลังการรักษาในจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Gabapentin ในการศึกษาการรักษาโดยให้เป็นยาเสริมแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก

COSTART เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ จำแนกตามระบบของร่างกาย	**กาบาเพนติน[a] N=543 จำนวนผู้ป่วย**	**(%)**	**ยาหลอก[a] N=378 จำนวนผู้ป่วย**	**(%)**
ร่างกายทั่วไป				
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
หัวใจและหลอดเลือด				
หลอดเลือดขยายตัว	6	1.1	1	0.3
ระบบย่อยอาหาร				
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
เลือดและน้ำเหลือง				
Leukopenia	6	1.1	2	0.5
เม็ดเลือดขาวลดลง	6	1.1	2	0.5
การเผาผลาญและโภชนาการ				
บวมตามแขนขา	9	1.7	2	0.5
น้ำหนักเพิ่ม	16	2.9	6	1.6
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก	6	1.1	3	0.8
กระดูกหัก	11	2.0	7	1.9
ปวดกล้ามเนื้อ				
ระบบประสาท				
สูญเสียความจำ	12	2.2	0	0.0
เดินเซ	68	12.5	21	5.6
สับสน	9	1.7	7	1.9
การประสานงานของอวัยวะที่ทำงานร่วมกันผิดปกติ	6	1.1	1	0.3
ซึมเศร้า	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 (somnolence)	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
ระบบการหายใจ				
ไอ	10	1.8	5	1.3
คอหอยอักเสบ	15	2.8	6	1.6
เยื่อจมูกอักเสบ	22	4.1	14	3.7
ผิวหนังและ appendages				
แผลถลอก	7	1.3	0	0.0
สิว	6	1.1	5	1.3
คัน	7	1.3	2	0.5
ผื่น	8	1.5	6	1.6
ประสาทสัมผัสพิเศษ				
amblyopia	23	4.2	4	1.1
เห็นภาพซ้อน	32	5.9	7	1.9
ระบบสืบพันธุ์และระบบปัสสาวะ				
หย่อนสมรรถภาพทางเพศ	8	1.5	4	1.1

[a] รวมถึงการใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยากันชัก

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์อื่น ๆ ที่พบในระหว่างการศึกษาทั้งหมดทางคลินิก

การใช้เป็นยาเสริมยากันชักมาตรฐาน (Adjunctive Therapy)

อาการข้างเคียงต่อไปนี้พบได้อย่างน้อยที่สุด 1% ของอาสาสมัครในการศึกษาทางคลินิก ในผู้ป่วยโรคลมชักซึ่งได้รับกาบาเพนตินเป็นยาเสริมยากันชักมาตรฐาน และไม่ได้กล่าวไว้ในหัวข้อข้างต้นว่าเป็นอาการแสดงและอาการหลังการรักษาที่พบบ่อยในระหว่างการศึกษาควบคุมด้วยยาหลอก พอสรุปแยกได้ดังนี้

ร่างกายโดยทั่วไป: อ่อนเพลีย ไม่สบายตัว หน้าบวม
ระบบหัวใจและหลอดเลือด: ความดันโลหิตสูง
ระบบการย่อยอาหาร: ท้องอืด เบื่ออาหาร เหงือกอักเสบ
ระบบเลือดและน้ำเหลือง: จ้ำเลือด ส่วนมากอธิบายว่ามีลักษณะคล้ายรอยช้ำจากการกระแทก
ระบบกล้ามเนื้อและกระดูก: ปวดข้อ
ระบบประสาท: รู้สึกหมุน hyperkinesia (ลุกลนไม่อยู่นิ่ง) 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) มีความสัมพันธ์กับขนาดยาเมื่อเปรียบเทียบขนาด 300 มก./วัน ถึง 3,600 มก./วัน

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

การใช้ในเด็ก
เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดเมื่อให้ยากาบาเพนตินร่วมกับยากันชักอื่นๆ 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% ของผู้ป่วยที่ได้รับยากาบาเพนติน และจำนวนที่พบบ่อยกว่าในผู้ที่ได้รับยาหลอก		
COSTART **ระบบของร่างกาย** **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์**	**กาบาเพนติน [a]** **N=119** **%**	**ยาหลอก[a]** **N=128** **%**
ร่างกายโดยทั่วไป		
การติดเชื้อไวรัส	10.9	3.1
ไข้	10.1	3.1
น้ำหนักเพิ่ม	3.4	0.8
อ่อนเพลีย	3.4	1.6
ระบบย่อยอาหาร		
คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน	8.4	7.0
ระบบประสาท		
ง่วงนอน	8.4	4.7
เกรี้ยวกราด	7.6	2.3
อารมณ์แปรปรวน	4.2	1.6
วิงเวียน	2.5	1.6
ลุกลน ไม่อยู่นิ่ง	2.5	0.8
ระบบทางเดินหายใจ		
หลอดลมอักเสบ	3.4	0.8
การติดเชื้อทางเดินหายใจ	2.5	0.8

[a] รวมถึงการใช้ร่วมกับการรักษาด้วยยากันชัก

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

การหยุดยาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ของยา

การใช้เสริมกับยากันชักมาตรฐาน (Adjunctive Therapy)

มีการขอถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ต่างๆ ในกลุ่มที่ได้รับยากาบาเพนติน ประมาณ 7% จากอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และผู้ป่วยโรคลมชัก spasticity หรือ ไมเกรนจำนวนมากกว่า 2,000 คนที่เข้าร่วมในการศึกษาทางคลินิกต่างๆ

จากการศึกษาทั้งหมดทางคลินิก ผลอันไม่พึงประสงค์ซึ่งทำให้ต้องหยุดยากาบาเพนตินซึ่งพบได้บ่อยที่สุด ได้แก่ ง่วงนอน เดินเซ วิงเวียน อ่อนเพลีย และคลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน ซึ่งเกือบทั้งหมดของผู้เข้าร่วมจะมีผลอันไม่พึงประสงค์หลายอย่าง แต่ก็ไม่สามารถระบุได้ว่าผลอันไม่พึงประสงค์ใดเป็นสาเหตุหลักของการหยุดยา

การใช้เป็นยาเดี่ยว (Monotherapy)

ในการศึกษาก่อนยาวางตลาดในผู้ป่วย 659 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยากาบาเพนตินเป็นยาเดี่ยว หรือได้รับการเปลี่ยนการรักษาเป็นยากาบาเพนตินเพียงตัวเดียว พบว่ามีผู้ป่วยประมาณ 8% ได้หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ โดยผลอันไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับการถอนตัวจากการศึกษาซึ่งพบบ่อยสุด ได้แก่ เวียนศีรษะ วิตกกังวล น้ำหนักเพิ่ม คลื่นไส้ และ/หรือ อาเจียน และ ง่วงนอน

การใช้ยาในเด็ก

ในการศึกษาวิจัยทางคลินิกในผู้ป่วยเด็ก 292 ราย อายุตั้งแต่ 3 ถึง 12 ปี ที่ได้รับการรักษาด้วยยากาบาเพนติน พบว่ามีเด็กประมาณ 8% ที่หยุดการรักษาเนื่องจากผลอันไม่พึงประสงค์ โดยผลอันไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยสุดได้แก่ ง่วงนอน ลุกลนไม่อยู่นิ่ง และเกรี้ยวกราด

อาการปวดที่เกิดจากความผิดปกติของเส้นประสาท (Neuropathic Pain)

ตารางที่ 5				
ตารางแสดงอาการและอาการแสดงที่เกิดขึ้นหลังการรักษาในจำนวนมากกว่าหรือเท่ากับ 1% ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา Neuropathic Pain ด้วยกาบาเพนติน จากการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก				
COSTART **ระบบของร่างกาย** **เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์**	**กาบาเพนติน** **N=821** **จำนวนผู้ป่วย**	**(%)**	**ยาหลอก** **N=537** **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
กลุ่มอาการไข้หวัด	21	2.6	14	2.6
ปวดศีรษะ	45	5.5	33	6.1
ติดเชื้อ	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
การเผาผลาญและโภชนาการ				
บวมตามแขนขา	44	5.4	14	2.6
น้ำหนักเพิ่ม	14	1.7	0	0.0
ระบบประสาท				
ท่าเดินผิดปกติ	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
ระบบทางเดินหายใจ				
หายใจลำบาก	9	1.1	3	0.6
คอหอยอักเสบ	15	1.8	7	1.3

ผิวหนังและ appendages ผื่น	14	1.7	4	0.7
ประสาทสัมผัสพิเศษ amblyopia	15	1.8	2	0.4

เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ได้รับรายงานหลังจากวางตลาด
พบว่ามีผู้ป่วยตายอย่างทันทีทันใดและไม่ทราบสาเหตุ แต่ยังไม่มีข้อมูลที่พิสูจน์ว่ามีความสัมพันธ์เป็นเหตุเป็นผลกับการใช้ยา กาบาเพนติน

อาการอื่นๆ ที่รายงานเพิ่มเติม ได้แก่ ระดับครีแอทินฟอสโฟไคเนส (creatine phosphokinase) ในเลือดเพิ่มขึ้น มีภาวะการสลายของกล้ามเนื้อลาย (rhabdomyolysis) ไตทำงานล้มเหลวอย่างเฉียบพลัน กระสับกระส่าย การแพ้ยารวมทั้งลมพิษ ผมร่วง 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 การหลั่งอสุจิผิดปกติและไม่สามารถบรรลุจุดสุดยอด) Stevens-Johnson syndrome ภาวะเกล็ดเลือดน้อย มีเสียงในหูและกลั้นปัสสาวะไม่อยู่

หลังจากที่หยุดการรักษาด้วยยา gabapentin ในระยะสั้นและระยะยาว พบอาการถอนยาในผู้ป่วยบางราย อาการที่ได้รับรายงานบ่อยที่สุด ได้แก่ วิตกกังวล นอนไม่หลับ คลื่นไส้ ปวด เหงื่อออก สั่น ปวดศีรษะ ซึมเศร้า รู้สึกผิดปกติ วิงเวียน และความรู้สึกไม่สบาย (ดูหัวข้อ **4.4 คำเตือนและข้อควรระวังเป็นพิเศษในการใช้ยา**)

4.9 การใช้ยาเกินขนาด

จากรายงานผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดในขนาดสูงถึง 49 กรัม ไม่พบอาการพิษเฉียบพลันที่คุกคามชีวิต แต่มีอาการจากการได้รับยากาบาเพนตินเกินขนาด ได้แก่ วิงเวียน เห็นภาพซ้อน พูดไม่ชัด

ง่วงซึม หมดสติ ภาวะเซื่องซึม และท้องเสียเล็กน้อยซึ่งทุกรายอาการเหล่านี้จะหายกลับสู่ปกติเมื่อได้รับการดูแลประคับประคอง

การที่ยานี้ถูกดูดซึมได้น้อยลงเมื่อให้ยาในขนาดสูงอาจจำกัดการดูดซึมยาในเวลาได้ยาเกินขนาด ดังนั้นจึงช่วยลดอันตรายจากการได้รับยาเกินขนาด

จากประสบการณ์ที่ผ่านมามักไม่จำเป็นต้องทำการล้างไตผ่านไตเทียม แม้ว่าวิธีดังกล่าวสามารถขจัด gabapentin ออกไปได้ อย่างไรก็ตามในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง อาจต้องได้รับการล้างไตผ่านไตเทียม เพื่อกำจัดยา gabapentin

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

5 คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลุ่มฤทธิ์ยาทางเภสัชวิทยาในการรักษา: กลุ่มยาแก้ปวดและกลุ่มยาลดไข้อื่น ๆ รหัส ATC: N02BF01

gabapentin เข้าสู่สมองได้อย่างรวดเร็ว และป้องกันอาการชักในโมเดลสัตว์ทดลองที่เป็นโรคลมชักหลายรูปแบบ gabapentin ไม่มีความชอบจับกับตัวรับ GABAA หรือ GABAB และไม่ปรับเปลี่ยนเมตาบอลิซึมของ 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 อาจเกี่ยวข้องกับผลกันชักของ gabapentin ในสัตว์ จากการตรวจคัดกรองอย่างกว้างขวางไม่พบว่ายามีเป้าหมายอื่นใดนอกจาก $\alpha 2\delta$

หลักฐานจากการทดลองในระยะก่อนคลินิกหลายรูปแบบให้ข้อมูลว่าฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ gabapentin อาจเกิดจากการเข้าจับกับ $\alpha 2\delta$ โดยผ่านทางการลดลงของการปลดปล่อยสารสื่อประสาทที่มีฤทธิ์กระตุ้นภายในระบบประสาทส่วนกลาง ฤทธิ์ดังกล่าวอาจเป็นที่มาของฤทธิ์กันชักของ gabapentin ความเกี่ยวข้องระหว่างฤทธิ์เหล่านี้ของ gabapentin กับฤทธิ์กันชักในมนุษย์ยังคงต้องพิสูจน์กันต่อไป

gabapentin ยังแสดงประสิทธิผลในการศึกษาระยะก่อนคลินิกโดยใช้โมเดลการปวดในสัตว์ทดลองหลายรูปแบบ 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 ซ้ำๆไม่มีผลต่อค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ของ 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. (n=7)**		**400 มก. (n=11)**	
C_{max} ไมโครกรัม/มล.)	4.02	(24)	5.50	(21)
t_{max} (ชม.)	2.7	(18)	2.1	(47)
$t_{1/2}$ (ชม.)	5.2	(12)	6.1	ND

$AUC_{(0-\infty)}$ (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** และ **การปรับขนาดยาในผู้ป่วยที่กำลังทำการล้างไตผ่านไตเทียม**)

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ในเด็กสุขภาพดีจำนวน 24 คน ที่มีอายุระหว่าง 4 ถึง 12 ปี พบว่าโดยทั่วไปจะมีระดับของยา gabapentin ในพลาสมาเหมือนกับที่พบในผู้ใหญ่

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา gabapentin ในทารกและเด็กสุขภาพดีจำนวน 24 คน พบว่าค่า 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 มีการ

เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระดับยาสูงสุดในพลาสมาของหนู rat ที่ได้ยาขนาด 2,000 มก./กก./วัน สูงเป็น 10 เท่าของระดับยาในพลาสมาในคนที่ได้รับยาในขนาด 3,600 มก. ต่อวัน pancreatic acinar cell tumors ในหนู rat ตัวผู้ เป็นมะเร็งเกรดต่ำ ซึ่งไม่มีผลต่อการมีชีวิตรอดและไม่มีการกระจายไปที่อื่น (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 กระต่าย ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

gabapentin ทำให้การสร้างกระดูกในกะโหลกศีรษะ กระดูกสันหลัง ขาหน้า และ ขาหลัง ในสัตว์ที่ใช้ฟันแทะ ช้าลง บ่งชี้ถึงการเจริญเติบโตที่ช้าของทารกในครรภ์ ผลกระทบนี้เกิดเมื่อหนู mice ที่ตั้งท้องกินยาในขนาด 1,000 หรือ 3,000 มก./กก./วัน ระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะ และในหนู rat เมื่อได้รับยาในขนาด 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 (ประมาณครึ่งเท่าของขนาดยาต่อวันในคน เมื่อเทียบเป็น มก./ตารางเมตร)

พบการเพิ่มขึ้นของอุบัติการณ์ของ hydroureter และ/หรือ hydronephrosis จากการศึกษาการผสมพันธุ์และสืบพันธุ์โดยทั่วไปของหนู rats เมื่อให้ยาในขนาด 2,000 มก./กก./วัน จากการศึกษาการเกิดทารกวิรูป 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

ในการศึกษาการเกิดทารกวิรูปในกระต่าย พบว่ามีอุบัติการณ์สูญเสียของตัวอ่อนหลังการฝังตัวเพิ่มขึ้น เมื่อให้ยาแก่กระต่ายตัวเมียในขนาด 60 และ 300 และ 1,500 มก./กก./วัน ระหว่างขั้นตอนการสร้างอวัยวะ ขนาดของยานี้ประมาณ ¼ ถึง 8 เท่าของขนาดยา 3,600 มก. ที่ใช้ในคนต่อวัน เมื่อเทียบเป็น 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
แผงซนิด Alu/PVC/PVDC บรรจุยาแผงละ 10 แคปซูล กล่องละ 1, 3 หรือ 6 แผง

7. ชื่อผู้รับอนุญาตนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท เวียร์ทริศ เฮลท์แคร์ (ประเทศไทย) จำกัด

ผู้ผลิต: Viatris Pharmaceuticals LLC, Vega Baja, Puerto Rico
ผู้บรรจุผลิตภัณฑ์และผู้ตรวจปล่อยหรือผ่านเพื่อจำหน่าย: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Freiburg, GERMANY

คำเตือน (ตามประกาศของกระทรวงสาธารณสุข)

1. ยานี้อาจทำให้ง่วงซึม จึงไม่ควรขับขี่ยานยนต์หรือทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร และไม่ควรดื่มสุรา หรือสิ่งที่มีแอลกอฮอล์ผสมอยู่ ขณะใช้ยานี้
2. ยานี้อาจทำให้เกิดความผิดปกติของเม็ดเลือด
3. ห้ามใช้ยานี้ในสตรีมีครรภ์เพราะอาจทำให้ทารกพิการได้
4. ควรระมัดระวังการใช้ยานี้ในผู้ป่วยโรคตับ โรคไต