

老年人之使用：

在上市前的臨床試驗中，有 59 位 65 歲以上老年患者接受 gabapentin 治療。這些患者的不良反應種類與年輕人無差別。腎功能不全的患者應調整劑量。(參閱用法用量－腎功能不全之神經痛或癲癇患者的劑量調整及進行血液透析之患者的劑量調整)

兒童之使用：

3-12 歲併用 gabapentin 及其他抗癲癇藥物的兒童患者，常見的不良反應如：病毒感染、發燒、噁心及/或嘔吐、及嗜眠，其發生率不同於使用安慰劑的兒童患者。

表 4		
在針對 3-12 歲病童的對照組輔助試驗中，因治療而產生的不良反應發生率(gabapentin 組患者的發生率至少為 2%，且發生率較對照組高的不良事件)		
身體系統/不良反應	Gabapentin ^a N= 119 %	安慰劑組 ^a N= 128 %
全身		
病毒感染	10.9	3.1
發燒	10.1	3.1
體重增加	3.4	0.8
倦怠	3.4	1.6
消化系統		
噁心及/或嘔吐	8.4	7.0
神經系統		
嗜眠	8.4	4.7
敵意	7.6	2.3
情緒不穩定	4.2	1.6
頭暈	2.5	1.6
運動機能亢進	2.5	0.8
呼吸系統		
支氣管炎	3.4	0.8
呼吸道感染	2.5	0.8

^a 包括同時使用的抗癲癇藥物療法

其他發生頻率相當或較常見於安慰劑組且發生率大於 2%的兒童不良反應包括：噁反、上呼吸道感染、頭痛、鼻炎、抽搐、腹瀉、厭食、咳嗽、及中耳炎。

因不良反應發生而停止治療：

輔助療法：

在臨床試驗裡，2000 多名服用 gabapentin 的健康受試者和癲癇、痙攣或偏頭痛患者，約有 7%因不良反應發生而停止治療。在所有的臨床研究中，最常導致停止 gabapentin 治療的不良反應是嗜眠、運動失調、頭暈、疲倦、噁心及/或嘔吐。幾乎所有的受試者都有多種不良反應，但沒有一種被視為主訴。

單一療法：

在上市前的臨床試驗中，659 位接受 gabapentin 作為單一療法或轉變為單一療法的患者，約有 8%因不良反應發生而停止治療。最常與停藥有關的不良反應是頭暈、神經質、體重增加、噁心及/或嘔吐、及嗜眠。

兒童：

在臨床試驗中，292 位服用 gabapentin 的 3-12 歲患者，約有 8%因不良反應發生而停止治療。最常與兒童病患停藥有關的不良反應是嗜眠、運動機能亢進及敵意。

神經痛：

表 5

在神經痛的安慰劑對照試驗中，接受 gabapentin 治療之患者因治療而出現不良反應發生率≥ 1%的徵候及症狀

COSTART 身體系統/不良反應	Gabapentin N= 821		Placebo N= 537	
	患者數	(%)	患者數	(%)
全身				
腹痛	23	2.8	17	3.2
意外傷害	32	3.9	17	3.2
衰弱無力	41	5.0	25	4.7
背痛	19	2.3	8	1.5
感冒徵候群	21	2.6	14	2.6
頭痛	45	5.5	33	6.1
感染	38	4.6	40	7.4
疼痛	30	3.7	36	6.7
消化系統				
便秘	19	2.3	9	1.7
腹瀉	46	5.6	24	4.5
口乾	27	3.3	5	0.9
消化不良	16	1.9	10	1.9
胃腸脹氣	14	1.7	6	1.1
噁心	45	5.5	29	5.4
嘔吐	16	1.9	13	2.4
代謝與營養				
周邊水腫	44	5.4	14	2.6
體重增加	14	1.7	0	0.0
神經系統				
步態異常	9	1.1	0	0.0
健忘	15	1.8	3	0.6
運動失調	19	2.3	0	0.0
精神紊亂	15	1.8	5	0.9
頭暈	173	21.1	35	6.5
感覺遲鈍	11	1.3	3	0.6
嗜眠	132	16.1	27	5.0
思考力異常	12	1.5	0	0.0
震顫	9	1.1	6	1.1
眩暈	8	1.0	2	0.4
呼吸系統				
呼吸困難	9	1.1	3	0.6
咽炎	15	1.8	7	1.3
皮膚與附屬系統				
皮疹	14	1.7	4	0.7
特殊感官				
弱視	15	1.8	2	0.4

【上市後經驗】依文獻記載

曾有不明原因猝死的報告，但尚未確立其與 gabapentin 治療之間的因果關係。其他上市後不良反應報告包括急性腎衰竭、過敏反應包括：蕁麻疹、禿髮、血管性水腫、糖尿病患者的血糖波動、乳房肥大、胸痛、肝功能試驗指數升高、多形性紅斑、一般性水腫、男性女乳、幻覺、肝炎、過敏(包括全身性過敏反應)、黃疸、運動障礙，例如：舞蹈手足痙攣、運動困難、肌緊張不足、肌陣攣、心悸、胰臟炎、Stevens-Johnson 徵候群、血小板減少、耳鳴及尿失禁。患者服藥後可能出現自殺行為。

過量

在高達 gabapentin 每天 49 公克的過量劑量下，並無觀察到具有生命威脅的急性毒性。過量的症狀有頭暈、複視、口齒不清、嗜睡、昏睡及輕度腹瀉。所有的患者在接受支持性療法之後都能復原。Gabapentin 在較高的劑量下，吸收會減少，這種特性可在過量時限制藥品的吸收，使過量的毒性減至最低。

雖然 gabapentin 可以藉由血液透析去除，但經驗顯示通常不需要這麼做。不過，有嚴重腎功能不全的患者可能要接受血液透析。小鼠或大鼠服用高達 8000mg/kg 的劑量時，並未能定出 gabapentin 的致死劑量。動物急性中毒的症狀包括運動失調、呼吸困難、上瞼下垂、活動力過低或興奮。

【藥理學特性】依文獻記載

藥效學特性

Gabapentin 的結構與神經傳導物質 GABA(gamma-aminobutyric acid)相似，但是它的作用機轉有別於其他幾種作用於 GABA 突觸的藥物，如 valproate、barbiturates、benzodiazepines、GABA 胺基轉移酵素抑制劑、GABA 攝取抑制劑、GABA 作用劑及 GABA 前驅藥。採用經放射線標示 gabapentin 的活體外研究已在大鼠的腦組織裡(包括新皮質及海馬迴)辨識出一種新的胜肽結合部位，可能與 gabapentin 及其結構衍生物的抗痙攣活性有關。然而，gabapentin 結合部位的確認與功能仍有待闡明。Gabapentin 在相關臨床濃度下，不會與其它常用藥物或腦神經傳導物質的受器結合，包括 GABA_A、GABA_B、benzodiazepine、glutamate、glycine、或 N-methyl-D-aspartate (NMDA)受器。

Gabapentin 在活體外不會與鈉離子通道相互作用，故與 phenytoin 及 carbamazepine 不同。在某些體外試驗系統中，gabapentin 會部份減少對麩胺酸鹽(glutamate)作用劑 N- methyl-D-aspartate(NMDA)的反應，不過只有在濃度大於 100μM 時才有這種效果，然而這個濃度在活體內是達不到的。Gabapentin 在活體外會使單胺神經傳導物質的釋出略微減少。給予 gabapentin 會增加大鼠腦部某些區域 GABA 的更新，模式與 valproate sodim 類似，但是發生在不同的腦部區域。這些作用與 gabapentin 抗痙攣作用的關連性仍有待確立。

在動物模型及癲癇發作的遺傳模型中，gabapentin 很容易進入腦部，防止由最大電氣休克、化學致痙攣劑(包括 GABA 合成抑制劑)或遺傳模式所引起之痙攣發作。

藥動學特性

Gabapentin 的生體可用率與劑量不成正比關係，當劑量增加時，生體可用率會下降。給予 gabapentin 口服劑量之後，2-3 小時內會達到 gabapentin 的最高血漿濃度。Gabapentin 膠囊的絕對生體可用率約為 60%。食物(包括高脂飲食在內)不會影響 Gabapentin 的藥動學。

Gabapentin 從血漿排除的情況最好以線性藥動學來描述。

Gabapentin 的排除半衰期與劑量無關，平均是 5-7 小時。

多次給藥不會影響 gabapentin 的藥動學，可以從單次劑量的數據預測穩定狀態的血漿濃度。雖然在臨床研究中，gabapentin 的血漿濃度通常介於 2 μg/mL 與 20 μg/mL 之間，但這區間濃度並不表示其安全性或療效。在每隔 8 小時服用 300 或 400mg 的劑量下，gabapentin 的血漿濃度與劑量成正比。Gabapentin 的藥動學參數列於表 6：

表 6 每隔 8 小時口服給藥的穩定狀態 gabapentin 平均藥動學參數(%相對標準差)			
藥動學參數	300mg (N=7)	400mg (N= 11)	
C _{max} (μg/mL)	4.02	(24)	5.50 (21)
t _{max} (hr)	2.7	(18)	2.1 (47)
t _{1/2} (hr)	5.2	(12)	6.1 (ND)
AUC _(0-∞) (μg · hr/mL)	24.8	(24)	33.3 (20)
A _e % (%)	NA	NA	63.6 (14)
ND＝未測定			
NA＝無資料			

Gabapentin 不會與血漿蛋白質結合，分佈體積為 57.7 公升。癲癇患者腦脊液中的 gabapentin 濃度約為同期穩定狀態血漿濃度的 20%。腎臟排除是 gabapentin 唯一的排泄途徑，gabapentin 不被人體代謝，且不會誘發負責代謝藥物的肝臟混合功能氧化酶。老年患者和腎功能不全的患者，gabapentin 的血漿廓清率會降低。Gabapentin 的排除速率常數、血漿廓清率及腎臟廓清率與肌酸酐廓清率成正比。利用血液透析可以從血漿中除去 gaba- pentin。

腎功能不全或接受血液透析的患者，建議調整劑量(參閱用法用量－腎功能不全之神經痛或癲癇患者的劑量調整及進行血液透析之患者的劑量調整)。針對 24 名 4-12 歲的健康受試兒童檢測 gabapentin 的藥動學。一般而言，兒童的 gabapentin 血漿濃度和成人類似。

【臨床前的安全性資料】依文獻記載

致癌性：

小鼠每日投予 200、600 及 2000mg/kg 體重/天及大鼠每日投予 250、1000 及 2000 mg/kg 體重/天，為期 2 年。結果只有接受最高劑量的公大鼠，其胰臟腺細胞瘤的發生率增加具有統計學上的意義。接受 gabapentin 2000 mg/kg/天劑量的大鼠，其最高血漿濃度比人體接受 3600mg/天的血漿濃度高 10 倍。這些公大鼠的胰臟腺細胞瘤是低度惡性病，不會影響存活率，也不會轉移或侵犯周圍的組織，並且與在同期對照組中見到的類似。這些公大鼠的胰臟腺細胞瘤與人體致癌危險性之間的關聯仍不清楚。

致突變性：

Gabapentin 沒有遺傳毒性。Gabapentin 在使用細菌或哺乳類動物細胞進行的活體外標準檢測中，也沒有致突變性。Gabapentin 在活體內或活體外都不會使哺乳類細胞發生染色體結構上的損害，也不會使中國田鼠的骨髓細胞形成核仁。

損害生育力：

當 gabapentin 的劑量高達 2000 mg/kg(依照 mg/m² 的基準換算，約為人體每日最高劑量的 5 倍)時，對大鼠的生育力或生殖沒有不良的影響。

致畸性：

當小鼠、大鼠或兔子接受的 gabapentin 劑量分別高達每天 3600mg 之人體劑量的 50 倍、30 倍及 25 倍(依照 mg/m² 的基準換算，分別為人體每日劑量的 4 倍、5 倍及 8 倍)時，相較於對照組，其子代的畸形發生率並無增加。

Gabapentin 會造成嚙齒動物頭顱、脊椎、前肢及後肢等骨骼的骨化延遲，這表示胚胎的發育遲緩。當處於胚胎器官生成期的懷孕小鼠接受 1000 或 3000 mg/kg/天的口服劑量，以及大鼠在交配之前和交配期間，以及整個妊娠期接受 500、1000 或 2000 mg/kg 的劑量時，便會發生這些效應。依照 mg/m² 的基準換算，這些劑量約為 3600 mg 之人體劑量的 1-5 倍。

懷孕的小鼠給予 500mg/kg/天的劑量並不受影響(依照 mg/m² 的基準換算，約為人體每日劑量的二分之一)。

在一個生育力與一般生殖力研究中，接受 2000mg/kg/天的大鼠，輸尿管水腫及/或腎盂水腫的發生率比較高；而在一個畸形學研究中接受 1500mg/kg/天；以及在一個出生前後及產後的研究中，接受 500、1000 及 2000mg/kg/天的大鼠也有這種現象。目前還不知道這些發現的意義，但是它們被認為與發育遲緩有關。以 mg/m² 的基準換算，這些劑量約為 3600mg 之人體劑量的 1-5 倍。一個兔子畸形學研究顯示，當處於器官生成期的懷孕兔子接受 60、300 及 1500mg/kg/天之劑量，其著床後死胎的發生率會升高。依照 mg/m² 的基準換算，這些劑量約為每天 3600mg 之人體劑量的 1/4 至 8 倍。

【藥劑學特性】

賦形劑

每類膠囊含有乳糖、玉米澱粉及滑石粉。

300mg膠囊殼：Titanium Dioxide、Sunset Yellow FCF、Tartrazine。

100mg膠囊殼：Titanium Dioxide、Gelatin、Purified water。

【儲存】

請儲存於 25℃ 以下。

【包裝】

100mg－16－1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

300mg－6－1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。



南光化學製藥股份有限公司
台灣·台南市新化區中山路1001號
TEL: (06)5984121(代表) FAX: (06)5981845