

# Gabapentine

N02BF01, maart 2025

## Indicatie

Gabapentine is geïndiceerd voor de behandeling van perifere neuropathische pijn, zoals pijnlijke diabetische neuropathie en postherpetische neuralgie, bij volwassenen. (1,2)

Gabapentine is geïndiceerd als monotherapie en aanvullende therapie bij de behandeling van partiële epilepsie met en zonder secundaire generalisatie. Deze indicaties worden hier niet behandeld. (1,2)

## Standpunt Ephor en samenvatting

**Gabapentine** wordt door Ephor als mogelijk middel van voorkeur geadviseerd voor de behandeling van (postherpetische) neuropathische pijn wegens aangetoonde effectiviteit bij ouderen, klein interactiepotentieel en vergelijkbaar gebruiksgemak in vergelijking met pregabaline. Het bijwerkingenprofiel is voor ouderen ongunstig, met name de centrale bijwerkingen en perifeer oedeem. Er zijn kleine verschillen met pregabaline in doseerfrequentie en kinetiek.

### Dosering:

Bouw in 3 dagen op naar de begin dosering van 900-1200 mg per dag (dag 1: 300 mg of 400 mg 1x/dag; dag 2: 300 mg of 400 mg 2x/dag; dag 3: 300 mg of 400 mg 3x/dag). Zo nodig om de 2-3 dagen in stappen van 300 mg verhogen tot max. 3600 mg per dag in drie gelijke giften, met een maximaal interval van 12 uur. Bij een slechte gezondheidstoestand de dosering langzamer opbouwen. Pas de dosering aan aan de nierfunctie. (1,2)

### Gebruiksgemak:

Harde capsules: capsule openen en de inhoud is te vermalen. (5) Drank: 50 mg/ml pregabaline. (1) Tabletten: zijn te vermalen. (5) Gabapentine kan met of zonder voedsel worden ingenomen. (1)

### Stoppen van de medicatie:

Het advies is om bij neuropathische pijn stapsgewijs af te bouwen in een periode van 2-8 weken onder monitoring van terugkerende pijn en onttrekkingsverschijnselen (zie het kennisdocument voor afbouwschema's). (20)

**Ervaring:** het aantal in RCT's bestudeerde ouderen is 1.152 patiënten >65 jaar, waarvan 260 patiënten ≥75 jaar.

### Effectiviteit:

#### *Placebo gecontroleerde studies*

In gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies werden patiënten met postherpetische pijn behandeld met gabapentine en placebo. De studies die een pijnvermindering van >50% (=klinisch relevant) als uitkomst hadden waren wisselend: één studie laat een statistisch significant verschil zien, één studie geen verschil en één studie bij een grotere groep een niet significante pijnvermindering in het voordeel van de gabapentine groep (6,7,8,9,10). Alle studies lieten wel een significante afname in pijn

zien met gabapentine (1800 mg/dag, 2400 mg/dag of maximaal 3600 mg/dag of inname verdeeld over twee keer daags of één keer daags of gabapentine vertraagde afgifte tabletten) t.o.v. placebo, maar de afname bedroeg minder dan 50%. (7,9,10,11,12)

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een open, gerandomiseerde studie met 25 patiënten met diabetische neuropathische pijn werd gabapentine vergeleken met amitriptyline. De pijnscore verminderde voor beide groepen, voor gabapentine meer dan in de amitriptylinegroep ( $p=0,026$ ). De paresthesiescore nam in de gabapentine groep meer af dan in de amitriptylinegroep. (13)

#### *Cohortstudies, case-control studies*

In een prospectieve studie werden 2,575 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met gabapentine ( $n=351$ ), duloxetine ( $n=931$ ) of pregabaline ( $n=248$ ). Patiënten die behandeld werden met duloxetine hadden een significant grotere verbetering van de BPI pijnscore vergeleken met de patiënten die behandeld werden met gabapentine ( $p=0.002$ ) of pregabaline ( $p=0.052$ ). (14)

#### **Bijwerkingen:**

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn: slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts. Vaak voorkomend zijn onder andere perifeer oedeem, gastro-intestinale klachten en psychische klachten zoals verwardheid, angst en depressie. (1,2)

In gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies werden patiënten met postherpetische neuropathische pijn behandeld met gabapentine in verschillende doseringen/formuleringen of placebo. Duizeligheid, slaperigheid, en perifeer oedeem werden vaak ( $>5\%$ ) gerapporteerd als mogelijke bijwerkingen en significant meer dan voor placebo. (6,7,10,11)

In een gerandomiseerde studie waarin patiënten met diabetische neuropathische pijn werden behandeld met gabapentine of amitriptyline gedurende 12 weken ondervonden 11 van de 12 (92%) patiënten met amitriptyline mogelijke bijwerkingen t.o.v. 4 van de 13 (31%) patiënten met gabapentine ( $P=0,003$ ). (13)

**Interactiepotentieel:** Klein (1)

#### **Farmacokinetiek:**

De biologische beschikbaarheid neemt af bij hogere doseringen. Het middel wordt onveranderd geklaard door de nieren. Bij oudere patiënten is de plasmaklaring van gabapentine verminderd. De eliminatie snelheid constante, plasmaklaring en renale klaring van gabapentine zijn recht evenredig met de creatinineklaring. (1)

## **Uitgebreide tekst**

### **Dosis**

Begin dosering 900 mg of 1200 mg per dag, opbouwend in 3 dagen:

- dag 1: 300 mg of 400 mg 1x/dag;

- dag 2: 300 mg of 400 mg 2×/dag;
- dag 3: 300 mg of 400 mg 3×/dag.

Op geleide van het klinisch beeld zo nodig om de 2–3 dagen in stappen van 300 mg verhogen tot max. 3600 mg per dag in drie gelijke giften, met een maximale tussenperiode van 12 uur.

Beoordeel na 5 maanden behandeling de klinische status; uit klinisch onderzoek zijn er bij perifere neuropathische pijn geen gegevens over werkzaamheid en veiligheid over een langere behandelperiode.

Bij een slechte gezondheidstoestand de dosering langzamer opbouwen. (1,2)

Therapeutic drug monitoring (TDM):

Therapeutische concentraties: 2-20 mg/L

Toxische concentraties: >25 mg/L (4)

### **Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?**

Bij oudere patiënten kan een dosisreductie van pregabaline nodig zijn in geval van een verminderde nierfunctie. (1)

### **Zijn er leeftijd gerelateerd verschillen in dosis respons?**

Nee.

### **Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:**

Gabapentine wordt hoofdzakelijk uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie (onveranderd, zonder metabolieten). Aangezien de gabapentine klaring evenredig is met de creatinineklaring, dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald afhankelijk van de creatinineklaring.

Gabapentine wordt effectief verwijderd uit het plasma door hemodialyse. Bij starten van gabapentine bij hemodialysepatiënten begint dosering 300–400 mg, gevolgd door 200–300 mg iedere 4 uur gedurende de hemodialyse; op dagen zonder hemodialyse geen gabapentine. Onderhoudsdosering: zie de dosering volgens de creatinineklaring en voeg steeds na vier uur dialyse 200–300 mg extra toe.

Gabapentine dosering aangepast aan de nierfunctie:

- Klaring  $\geq 80$ : totale dagelijkse dosis 900-3600 mg/dag
- Klaring  $\geq 50$  -  $< 80$ : totale dagelijkse dosis 600-1800 mg/dag
- Klaring  $\geq 30$  -  $< 50$ : totale dagelijkse dosis 300-900 mg/dag
- Klaring  $\geq 15$  -  $< 30$ : totale dagelijkse dosis 150-600 mg/dag – voor de dagelijkse dosis van 150 mg neem iedere 2 dagen 300 mg in
- Klaring  $< 15^*$ : totale dagelijkse dosis 150-300 mg/dag – voor de dagelijkse dosis van 150 mg neem iedere 2 dagen 300 mg in

\* Verlaag de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van minder dan 15 ml/min in verhouding tot de creatinineklaring (bijv.: patiënten met een creatinineklaring van 7,5 ml/min dienen de helft van de dagelijkse dosis voor patiënten met een creatinineklaring van 15 ml/min te krijgen). (1,2)

### **Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:**

Geen. (1,2)

## **Gebruiksgemak**

### **Doseringsfrequentie en toediening**

De onderhoudsdosering van 900–3600 mg per dag moet worden verdeeld in 3 gelijke doses per dag. Er zijn harde capsules (100,300,400 mg) die geopend kunnen worden en de inhoud is te vermalen. (5) Drank is er in concentratie van 50 mg/ml gabapentine. (1) Tabletten in doses van 600, 800 mg: zijn te vermalen. (5) Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen. (1,2)

### **Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?**

Er zijn met gabapentine geen systematische onderzoeken verricht bij patiënten van 65 jaar of ouder. Omdat de nierfunctie bij oudere patiënten verminderd kan zijn, kan een aangepaste dosering nodig zijn. Slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie kunnen bij ouderen frequenter voorkomen. (1)

## **Stoppen van de medicatie**

### **Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?**

Overweeg dosisverlaging of stoppen van gabapentine voor neuropathische pijn bij cognitieve achteruitgang, bijwerkingen, combinatie van meerdere middelen, en onvoldoende effectiviteit. Bouw bij neuropathische pijn stapsgewijs af in een periode van 2 tot 8 weken onder monitoring van terugkerende klachten en onttrekkingsverschijnselen. Afbouwschema's zijn te vinden in het kennisdocument. Raadpleeg in geval van onttrekkingsverschijnselen bij lage dosis de apotheker voor de mogelijkheden voor afbouwen ten aanzien van individuele magistrale bereidingen zoals tabletten en capsules met lagere sterkte. (20)

## **Ervaring**

### **Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)**

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

>65-75 jaar: 892 patiënten

>75 jaar: 260 patiënten

### **Praktijkervaring**

#### **Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-database 2023)**

65-75 jaar: 5.100 mannen en 6.928 vrouwen.

≥75 jaar: 5.188 mannen en 8.533 vrouwen.

Gabapentine is sinds 1993 internationaal in de handel.(1)

## **Effectiviteit**

### **Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?**

#### *Placebo gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 334 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 75 jaar; 65% vrouw) behandeld met gabapentine (1800 mg/dag of 2400 mg/dag) of placebo gedurende 7 weken.. De

pijn werd dagelijks gemeten met een 10-punts Likert schaal (0-10). Vermindering van de pijnscore met  $\geq 50\%$  was significant hoger in de beide gabapentine groepen (1800 mg/dag: 32% van de patiënten; 2400 mg/dag: 34%) vergeleken met placebo (14%) ( $p=0,001$ ). De vermindering in pijnscore in beide gabapentine groepen t.o.v. placebo was respectievelijk 18,7% en 18,8% (beide  $p<0,01$ ). (6)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 225 patiënten met postherpetische neuralgie (mediane leeftijd 73 jaar; 47% vrouw) behandeld met gabapentine of placebo gedurende 8 weken. De dosering gabapentine werd opgetitreerd tot maximaal 3600 mg/dag in 4 weken (65% van de groep, 83 % kreeg 2400 mg/dag of meer). Pijn werd gemeten met een 10-punts visual analog scale (VAS). Onder de gabapentine patiënten was de pijnreductie gemiddeld 33%, i.t.t. 8% vermindering in de placebogroep ( $p<0,001$ ). (11)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met werden 158 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 70 jaar; 53% vrouw) behandeld met gabapentine (1800 mg/dag, één keer daags of twee keer daags, waarbij 600 mg 's ochtends en 1200mg 's avonds werd ingenomen) vertraagde afgifte of placebo gedurende 4 weken. . Pijn werd gemeten met een 10-puntsschaal (0-10). Vermindering van de pijnscore met  $\geq 50\%$  werd gezien in 26% van de patiënten die gabapentine 1x daags inname en in 29% bij inname 2x daags vs. 12% bij de patiënten die placebo kregen (respectievelijk  $p=0,072$  en  $p=0,032$  t.o.v. placebo). (8)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 407 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 66 jaar; 49% vrouw) behandeld met gabapentine vertraagde afgifte (1800 mg/dag, één keer daags of twee keer daags, waarbij 600 mg 's ochtends en 1200mg 's avonds werd ingenomen) of placebo gedurende 10 weken. Pijn werd gemeten met een 10-punts Likert schaal (0-10). Vermindering van de pijnscore was significant lager vergeleken met placebo voor gabapentine één keer daags (-2,28 punten,  $p = 0,032$ ), maar niet voor gabapentine twee keer daags (-2,08 punten,  $p = 0,54$ ) placebo (-1,69). Voor beide gabapentine groepen werd geen verschil gezien in percentage patiënten die een pijnvermindering van  $\geq 50\%$  lieten zien vergeleken met placebo (1x daags: 37% [ $p=0,113$ ], 2x daags: 34% [ $p=0,244$ ] en placebo 27%). (7).

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met werden 101 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 65 jaar; 53% vrouw) behandeld met gabapentine vertraagde afgifte (1200 mg twee keer daags) of placebo behandeld gedurende 2 weken. De patiënten werden vooraf behandeld met gabapentine 600mg drie keer daags.. Pijn werd gemeten met een 10-punt schaal (0-10). Er werd een significante verbetering in pijn gezien in de gabapentine vertraagde afgifte groep vergeleken met de verergering van de pijn in de placebogroep ( $p=0,0112$ ). Een significant percentage patiënten in de gabapentine groep ervaarde een  $\geq 30\%$  verbetering in de pijnscore vergeleken met placebo (respectievelijk 55,3% vs. 27,8%,  $p=0,0073$ ). Echter, het percentage patiënten in de gabapentine groep die een klinisch relevante  $\geq 50\%$  verbetering in de pijnscore ervaarde was niet significant anders dan placebo (respectievelijk 27,7% vs. 18,5%, $p=0,2585$ ). (9)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met werden 452 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 66 jaar; 63% vrouw) behandeld met gabapentine vertraagde afgifte (tot 1800 mg/dag één keer daags in twee weken) of placebo gedurende 11 weken. Pijn werd gemeten met een 10-punts schaal (0-10). De pijn vermindering in de gabapentine groep vs de placebo groep was significant ( $p=0,013$ ). Het percentage patiënten in de gabapentine groep die een  $\geq 50\%$  verbetering in de pijnscore ervaarde was niet significant vergeleken met placebo (respectievelijk 29,5% vs. 22,6%). (10)

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werden 56 patiënten (gem. leeftijd 65 jaar, 27% vrouw) met acute herpetische neuralgie behandeld met verschillende doses gabapentine (300, 600 en 900 mg/dag) of placebo gedurende 4 weken. Pijn werd gemeten met een 100 mm visual analog scale (VAS). De pijnscore nam significant af in de gabapentine groepen vergeleken met de placebo groep ( $p<0,001$ ). Gabapentine 300 mg/dag (-24 mm) was minder effectief in pijn vermindering vergeleken met gabapentine 600 mg/dag (-36 mm,  $p<0,001$ ) en 900 mg/dag (-36 mm,  $p<0,001$ ). Gabapentine 600 mg/dag was even effectief als gabapentine 900 mg/dag ( $p>0,05$ ). (12)

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een open, gerandomiseerde studie werden 25 patiënten met diabetische neuropathische pijn (gem. leeftijd 71 jaar, 60% vrouw) behandeld met gabapentine (maximale dosis 2.400 mg/dag) of amitriptyline (maximale dosis 90 mg/dag) gedurende 12 weken. De pijn score (meetmethode niet vermeld) verminderde in beide groepen, voor gabapentine met 1,9 onder de basis score ( $p<0,01$ ) en voor amitriptyline met 1,3 onder de basis score ( $p<0,01$ ). Gabapentine scoorde beter dan amitriptyline ( $P=0,026$ ). De paresthesie score (4-punt schaal) daalde in de gabapentine groep meer af (-1,8 t.o.v. basis waarde,  $p<0,01$ ) dan in de amitriptyline groep (-0,9 t.o.v. basis waarde,  $p<0,01$ ). Dit verschil was significant beter voor gabapentine ( $p=0,004$ ). (13)

#### *Cohortstudies, case-control studies*

In een prospectieve studie werden 2,575 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met gabapentine ( $n=351$ ; gem. leeftijd 67 jaar, 52% vrouw), duloxetine ( $n=931$ ) of pregabaline ( $n=248$ ). De pijn werd gemeten met de Brief Pain Inventory (BPI). De gemiddelde dagelijkse dosis gabapentine was 727,8 mg/dag. Patiënten die behandeld werden met duloxetine hadden significant meer verbetering van de BPI pijnscore vergeleken met de patiënten die behandeld werden met gabapentine ( $p=0,002$ ) of pregabaline ( $p=0,052$ ). (14)

#### **Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Om een postherpetische pijn vermindering van  $>50\%$  bij één patiënt te bewerkstelligen was de NNT 3,2. (16)

#### **Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?**

De tijd tot effect voor postherpetische pijn is tussen de 2-4 weken bij ouderen. (11,12)

#### **Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?**

Niet gemeld.

## Bijwerkingen en veiligheid

**Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.**

### Literatuur

In één dubbelblinde studie bij patiënten met neuropathische pijn kwamen slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie in een hoger percentage voor bij patiënten van 65 jaar of ouder dan bij jongere patiënten. Afgezien hiervan duiden de bevindingen in klinische onderzoeken in deze leeftijdsgroep er echter niet op dat er andere bijwerkingen optreden dan waargenomen bij jongere patiënten. (1)

### *Placebo gecontroleerde studies*

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met werden 334 patiënten met posttherpetische neuralgie (gem. leeftijd 75 jaar; 65% vrouw) behandeld met gabapentine (1800 mg/dag of 2400 mg/dag) of placebo gedurende 7 weken.. Het aantal gerapporteerde bijwerkingen mogelijk geassocieerd met gabapentine (70 en 75% respectievelijk bij beide doseringen) was hoger dan met placebo (50%). Mogelijke bijwerkingen die >5% zijn gerapporteerd waren duizeligheid (31% en 33% voor gabapentine; 10% voor placebo), slaperigheid (17% en 20% voor gabapentine; 6% voor placebo), perifeer oedeem (5% en 11% voor gabapentine; 0% voor placebo), asthenie (6% en 6% voor gabapentine; 4% voor placebo), droge mond (6% en 5% voor gabapentine; 1% voor placebo) en diarree (6% en 5% voor gabapentine; 1% voor placebo). (6)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 225 patiënten met posttherpetische neuralgie (mediane leeftijd 73 jaar; 47% vrouw) behandeld met gabapentine (opgetitreerd tot maximaal 3600 mg/dag in 4 weken; 65% van de groep, 83 % kreeg 2400 mg/dag of meer) of placebo gedurende 8 weken. Gerapporteerde bijwerkingen mogelijk geassocieerd met het gebruik van gabapentine die vaker gezien werden dan in de placebo groep waren slaperigheid (27% vs. 5%), duizeligheid (24% vs. 5%), ataxie (7% vs. 0%), perifeer oedeem (10% vs. 3%) en infecties (8% vs. 3%). De oudere patiënten meldden niet meer centraal zenuwstelsel relateerde bijwerkingen zoals duizeligheid, slaperigheid en ataxie dan jongere patiënten.(11)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 407 patiënten met posttherpetische neuralgie (gem. leeftijd 66 jaar; 49% vrouw) met gabapentine vertraagde afgifte of placebo behandeld gedurende 10 weken. Gabapentine doseringen waren 1800 mg/dag, één keer daags of twee keer daags, waarbij 600 mg 's ochtends en 1200mg 's avonds werd ingenomen. Mogelijke bijwerkingen die  $\geq 5\%$  zijn gerapporteerd en statistisch significant hoger vergeleken met placebo ( $p < 0,05$ ) waren duizeligheid (gabapentine 1800 mg/dag één keer daags, 10%; twee keer daags, 15% en placebo, 3%) en perifeer oedeem (gabapentine 1800 mg/dag één keer daags, 5%; twee keer daags, 5% en placebo, 0%). (7).

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 101 patiënten met posttherpetische neuralgie (gem. leeftijd 65 jaar; 53% vrouw) behandeld met gabapentine vertraagde afgifte of placebo gedurende 2 weken. De patiënten werden vooraf behandeld met gabapentine 600 mg drie keer daags. De dosering gabapentine

vertraagde afgifte was 1200 mg twee keer daags. Vergeleken met placebo werd duizeligheid meer gerapporteerd door patiënten die gabapentine 600 mg drie keer dag (14%), gabapentine vertraagde afgifte 1200 mg twee keer daags (21%) of placebo (6%) kregen. (9)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 452 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 66 jaar; 63% vrouw) behandeld met gabapentine vertraagde afgifte (opgetitreerd tot 1800 mg/dag één keer daags in twee weken) of placebo gedurende 11 weken. Ook hier werd duizeligheid meer gerapporteerd door de patiënten die gabapentine kregen (11%) vs. placebo (2%), slaperigheid (respectievelijk 5% vs. 3%) of perifeer oedeem (respectievelijk 3% vs. 0,4%). (10)

#### *Actief gecontroleerde studies*

In een open, gerandomiseerde studie werden 25 patiënten met diabetische neuropathische pijn (gem. leeftijd 71 jaar, 60% vrouw) met gabapentine (maximale dosis 2.400 mg/dag) of met amitriptyline (maximale dosis 90 mg/dag) behandeld gedurende 12 weken. Vier patiënten uit de gabapentine groep rapporteerden mogelijke bijwerkingen vergeleken met 11 patiënten uit de amitriptyline groep ( $p=0,003$ ). (13)

#### *Cohortstudies, case-control studies*

In een cohort studie werd het risico op boezemfibrilleren onderzocht in patiënten  $\geq 65$  jaar die behandeld werden met o.a. gabapentine (resp. 39% was  $\geq 75$  jaar, 66% vrouw) of pregabaline (resp. 35% was  $\geq 75$  jaar, 66% vrouw). Gabapentine en pregabaline werden vergeleken met patiënten die opiaten, alprazolam of diazepam gebruikten. 82% van de patiënten behandeld met gabapentine gebruikte al geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten; voor pregabaline was dit 83%. In de drie maanden na start van de behandeling nam het gebruik van orale antistollingsmiddelen of plaatjesremmers en antiarrhythmica in de gabapentine groep meer toe dan in vergelijking met opiaten. Voor gabapentine was relatief risico t.o.v. opiaten voor het voorschrijven van orale antistollingsmiddelen of plaatjesremmers 2,60 (95% BI 1,57-2,82), en voor antiarrhythmica 2,50 (95%BI 1,15-5,42), en van beide groepen middelen samen 2,91 (95% BI 1,10-7,73). De meest uitgesproken stijging van het voorschrijven van orale antistollingsmiddelen of plaatjesremmers werd gezien in leeftijdsgroep  $\geq 84$  jaar (RR 2,35; 95% BI 1,27-4,37). (15)

#### Gemelde bijwerkingen

*Vaak (1-10%) en zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen:*

Zeer vaak (>10%): slaperigheid, duizeligheid, ataxie, virale infectie, vermoeidheid, koorts. (1,2)

Vaak (1-10%): longontsteking, (urine- en/of urineweg-) infectie, vermoeidheid, verwardheid, angst, depressie, gewichtstoename, anorexie, toename eetlust, amnesie, dysartrie, hoofdpijn, slapeloosheid, coördinatiestoornissen, tremor, dysartrie, nystagmus, paresthesie, hypesthesie, veranderde reflexen, diplopie, amblyopie, hoge bloeddruk, vasodilatatie, dyspnoe, bronchitis, hoesten, maag-darmklachten, gingivitis, huiduitslag, jeuk, artralgie, asthenie, influenza-achtig syndroom, spier- en rugpijn, myoclonie, gezichtsoedeem, erectiestoornis, leukopenie, purpura, letsels. (1,2)



Ervaart uw patiënt een vermoedelijke bijwerking? Meld dit dan bij bijwerkingencentrum Lareb via <https://meldformulier.lareb.nl/>

*Bijwerkingen Eudravigilance (Europees bijwerkingencentrum van het European Medicines Agency)):*

Gemelde bijwerkingen door ouderen >75 jaar met een relatieve Odds ratio (ROR) >1,5 versus mensen <75 (ondergrens betrouwbaarheidsinterval >1): aortaklep stenose, ataxie, cardiogene shock, delier, droge ogen, rechter boezemhypertrofie, rechter kamerhypertrofie, slaperigheid, kamerfibrilleren.

**Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?**

Voor slaperigheid, duizeligheid en ataxie is de NNH = 3 (11)

**Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?**

Slaperigheid, perifeer oedeem en asthenie kunnen bij ouderen frequenter voorkomen. (1)

**Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?**

Nee.

**Anticholinerge effecten:**

Vaak (1-10%): obstipatie, droge mond of keel.

Soms (0,1-1%): palpitaties.

**Delier:**

Vaak (1-10%): agitatie verwardheid en emotionele labiliteit.

Soms (0,1-1%): agitatie.

**Duizeligheid:** Zeer vaak (>10%).

**Valneiging en/of motorische functie:** Vaak (1-10%): coördinatiestoornissen, myoclonieën, loopstoornissen. Soms (0,1-1%): hypokinesie, vallen.

**Sedatieve effecten:**

Zeer vaak (>10%): slaperigheid.

**Orthostatische effecten:** Vaak (1-10%): vertigo.

**Invloed op voedselinname:** Vaak (1-10%): braken, misselijkheid, tandheelkundige afwijkingen, gingivitis, diarree, buikpijn, dyspepsie, obstipatie, anorexie.

**Hemostase:** niet gemeld.

**Cardiovasculaire bijwerkingen:** Vaak (1-10%): hypertensie, vasodilatatie. Soms (0,1-1%): hartkloppingen.

**Cognitie:** Soms (0,1-1%): cognitieve achteruitgang.

### **Invloed op rijvaardigheid:**

Gabapentine werkt in op het centraal zenuwstelsel en kan slaperigheid, duizeligheid en andere verwante symptomen veroorzaken. Zelfs als deze ongewenste effecten slechts licht tot matig zijn, kan er gevaar zijn voor patiënten die een voertuig besturen of machines bedienen. Dit geldt vooral bij aanvang van de behandeling en na verhoging van de dosis.(1) Na start en na elke dosisophoging een week niet rijden.(17)

**Intoleranties en/of allergieën:** Soms (0,1-1%): allergische reacties (bijv. urticaria). Niet bekend: overgevoeligheidssyndroom (een systemische reactie die koorts huiduitslag, hepatitis, lymfadenopathie, eosinofilie, en soms ook andere tekenen en symptomen kan omvatten), anafylaxie.

## **Interactiepotentieel**

### **Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?**

Er bestaan zowel spontane meldingen als casuïstiek in de literatuur over ademdepressie, sedatie en overlijden bij het gebruik van gabapentine bij gelijktijdige toediening met middelen die het CZS dempen, waaronder opioïden. In enkele van deze casussen beschouwden de auteurs de combinatie van gabapentine met opioïden als een bijzondere reden tot bezorgdheid bij kwetsbare patiënten, ouderen, patiënten met een ernstige onderliggende respiratoire aandoening, polyfarmacie en bij patiënten met middelenmisbruik. (1)

#### *Toename concentratie gabapentine*

In combinatie met morfine was de beschikbaarheid van gabapentine met 44 % toegenomen. Let bij gelijktijdig gebruik daarom goed op tekenen van sedatie; verlaag indien nodig de dosis gabapentine of die van het opioïd (1,2)

#### *Afname concentratie gabapentine*

Gelijktijdige toediening van gabapentine met aluminium en magnesium bevattende antacida verlaagt de biologische beschikbaarheid van gabapentine met maximaal 24%. Aanbevolen wordt na inname van antacida minstens twee uur te wachten met de inname van gabapentine.(1,2)

**Het interactiepotentieel:** klein (1)

### **Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?**

Niet bekend

## **Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek**

Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmaklaring van gabapentine verlaagd. De eliminatiesnelheidsconstante, plasmaklaring en renale klaring van gabapentine zijn recht evenredig met de creatinineklaring. Mensen met een nierinsufficiëntie hebben daarom mogelijk een aangepaste dosis nodig.

### Absorptie

Na orale toediening worden de piek plasmaconcentraties van gabapentine binnen 2 à 3 uur bereikt. De biologische beschikbaarheid van gabapentine (de fractie van de

geabsorbeerde dosis) neemt af bij hogere doseringen. De absolute biologische beschikbaarheid van een capsule van 300 mg bedraagt ongeveer 60%. Voedselinname, waaronder de inname van vetrijk voedsel, heeft geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van gabapentine. Herhaalde toediening beïnvloedt de farmacokinetiek van gabapentine niet. (1)

#### Distributie

Gabapentine wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden en heeft een verdelingsvolume van 57,7 liter.(1)

#### Metabolisme en eliminatie

Gabapentine wordt onveranderd geëlimineerd door uitsluitend renale excretie. De eliminatiehalfwaardetijd van gabapentine is gemiddeld 5 tot 7 uur en onafhankelijk van de dosis.

Bij oudere patiënten en patiënten met een verminderde nierfunctie is de plasmaklaring van gabapentine verlaagd. De eliminatiesnelheidsconstante, plasmaklaring en renale klaring van gabapentine zijn recht evenredig met de creatinineklaring.

Gabapentine wordt uit het plasma verwijderd door hemodialyse. Aanpassing van de dosering wordt aanbevolen voor patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten met hemodialyse. (1,2)

#### **Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Nee.

#### **Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?**

Een prospectieve farmacokinetische studie in 75 oudere verpleeghuis patiënten (gem. leeftijd 79 jaar, 73% vrouw) die behandeld werden met gabapentine voor chronische pijn of epilepsie. De gemiddelde dagelijkse dosering gabapentine was 600 mg/dag. De gabapentine klaring in deze patiënten was 2,93 L/uur. Het farmacokinetisch model was een één-compartiment model met absorptie en eliminatie van de eerste orde. Na correctie voor het effect van de glomerulaire filtratie snelheid, bleek de gabapentine klaring niet beïnvloed te worden door leeftijd, geslacht, lichaamsgewicht of comorbiditeit. De biologische beschikbaarheid van gabapentine was niet dosis afhankelijk.

(18)

In een retrospectieve farmacokinetische studie werden bloedmonsters afgenomen bij patiënten die chronisch en langer dan 1 maand eenzelfde dosis gabapentine gebruikten voor epilepsie of neuropathische pijn. Totaal waren er 66 patiënten tussen de 5-84 jaar, waarvan 13 patiënten >65 jaar. . Er was een significant verschil in de gabapentine concentratie-tot-dosis ratio (CDR) tussen de leeftijdsgroepen: de CDR  $0,45 \pm 0,20$  in patiënten >65 jaar en  $0,22 \pm 0,13$  in jongere volwassenen (19-65 jaar). (19)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden 101 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 65 jaar; 53% vrouw) met gabapentine vertraagde afgifte of placebo behandeld gedurende 2 weken. De patiënten werden vooraf behandeld met gabapentine 600 mg drie keer daags. De dosering gabapentine vertraagde afgifte was 1200 mg twee keer daags. Biologische beschikbaarheid van gabapentine vertraagde afgifte was 77% groter dan gabapentine

( $p < 0,0001$ ). De variabiliteit tussen patiënten was lager met gabapentine vertraagde afgifte (34%) vergeleken met gabapentine (46%). (9)

### **Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?**

Nee.

### **Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?**

Nee.

### **Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?**

Therapeutische concentraties: 2-20 mg/L.

Toxische concentraties: >25 mg/L. (4)

## **Patiënten informatie in de bijsluiter**

### **Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?**

U kunt de normale dosis van gabapentine gebruiken, tenzij u last hebt van uw nieren. Heeft u nierproblemen, dan kan uw arts u een ander doseringsschema en/of andere dosis voorschrijven.

Raadpleeg zo spoedig mogelijk uw arts of apotheker als u denkt dat het effect van gabapentine te sterk of te zwak is. (1)

## **Referenties**

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter gabapentine [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH:::P0 DOMAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,22481> [Accessed 4 december 2024]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst gabapentine. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/g/gabapentine> [Accessed 4 december 2024]
3. START-NL 2020 [Internet] available from ([STOP START NL criteria.pdf](#) [\(richtlijndatabase.nl\)STOP START NL criteria.pdf \(richtlijndatabase.nl\)](#)). [accessed 4 december 2024]
4. Therapeutic drug monitoring gabapentine [internet] available from ([Gabapentine](#)) [Accessed 26 november 2024]
5. Pletfiches gabapentine [Internet] Available from: [Pletfiches | VZA](#) [Accessed 26 november 2024]
6. Rice ASC, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain. 2001 Nov;94(2):215-224
7. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig. 2010;30(11):765-76
8. Irving G, Jensen M, Cramer M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind,

- randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2009 Mar-Apr;25(3):185-92
9. Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of gabapentin enacarbil vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and a pharmacokinetic comparison with oral gabapentin. *Pain Med*. 2011 Jul;12(7):1098-108
  10. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M, et al. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *Clin J Pain*. 2013 Apr;29(4):281-8
  11. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1837-42
  12. Kanodia SK, Seth AK, Dixit AM. Dose related efficacy of gabapentin in acute herpetic neuralgia among geriatric patients. *Indian J Dermatol*. 2012 Sep;57(5):362-5
  13. Dallochio C, Buffa C, Mazzarello P, et al. Gabapentin vs. amitriptyline in painful diabetic neuropathy: an open-label pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Oct;20(4):280-5
  14. Happich M, Schneider E, Boess FG, et al. Effectiveness of duloxetine compared with pregabalin and gabapentin in diabetic peripheral neuropathic pain: results from a German observational study. *Clin J Pain*. 2014 Oct;30(10):875-85
  15. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, Asensio C, et al. Gabapentin and Pregabalin and Risk of Atrial Fibrillation in the Elderly: A Population-Based Cohort Study in an Electronic Prescription Database. *Drug Saf*. 2018 Dec;41(12):1325-1331
  16. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain*. 1999 Dec;83(3):389-400
  17. Rij veilig met medicijnen [Internet] available from: [Gabapentine | Rij Veilig Met Medicijnen](#) [Accessed 17 december 2024]
  18. Ahmed GF, Bathena SP, Brundage RC, et al. Pharmacokinetics and Saturable Absorption of Gabapentin in Nursing Home Elderly Patients. *AAPS J*. 2017 Mar;19(2):551-556
  19. Armijo JA, Pena MA, Adín J, et al. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: a preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit*. 2004 Dec;26(6):633-7
  20. FMS (Federatie medisch specialisten); Kennisdocument anti-epileptica. [MDR Polyfarmacie – module minderen en stoppen van medicatie \(ephor.nl\)](#) [internet ] Available from: [https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/21504/Kennisdocument%20Anti-epileptica.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/21504/Kennisdocument%20Anti-epileptica.pdf) [Accessed 13 November 2024]