

Pregabaline

N02BF02, maart 2025

Indicatie

Pregabaline is geïndiceerd voor de behandeling van perifere en centrale neuropathische pijn bij volwassenen. (1,2) Deze indicatie wordt hier besproken.

Pregabaline is hiernaast geïndiceerd als adjuvante therapie bij volwassenen met focale epilepsie met of zonder secundaire gegeneraliseerde aanvallen, en voor de behandeling van gegeneraliseerde angststoornis bij volwassenen. Deze indicaties worden hier niet besproken.

Standpunt Ephor en samenvatting

Pregabaline 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 gabapentine. Het bijwerkingenprofiel is voor ouderen ongunstig, met name de centrale bijwerkingen en perifeer oedeem. Er zijn kleine verschillen met gabapentine in doseerfrequentie en kinetiek.

Dosering:

Begin dosering 150 mg per dag in 2-3 giften, op geleide van individuele reactie en het kunnen verdragen; na 3-7 dagen verhogen tot 300 mg per dag. Na een extra week kan indien nodig worden verhoogd tot de maximale dosering van 600 mg per dag. Pas de dosering aan aan de nierfunctie. (1,2)

Gebruiksgemak:

Pregabaline kan met of zonder voedsel worden ingenomen. (1)
Harde capsules kunnen geopend worden (bevat poeder). (4) Drankpreparaat is er in concentratie van 20 mg/ml pregabaline. (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). (21)

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is 966 patiënten > 65 jaar, waarvan 70 patiënten ouder dan 75 jaar.

Effectiviteit:

Postherpetische neuropathische pijn

De data van 11 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studies in 2.516 patiënten met diabetische perifere neuropathie en postherpetische neuralgie behandeld met pregabaline of placebo zijn gepoold. In alle leeftijdsgroepen trad verbetering van pijnscore op, ook in de leeftijdsgroep >75 jaar. (6)

In verschillende gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies met patiënten met postherpetische neuropathische pijn lieten de doseringen 150, 300 of 600

mg/dag significante verbeteringen op een 11 punt schaal pijnscore zien t.o.v. placebo ($P=0,0005-0,0001$). (7, 8, 9, 10, 11) Om een postherpetische pijn vermindering van >50% bij één patiënt te bewerkstelligen was de NNT 3,8. (7)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden patiënten met chronische lage rugklachten met of zonder neuropathische pijn behandeld met pregabaline (75 mg) of tramadol/paracetamol en werden minimaal 3 maanden gevolgd. Klinisch relevante vermindering van pijn werd gerapporteerd in 22 patiënten (73%) voor pregabaline en in 30 patiënten (83%) voor tramadol / paracetamol in de 4 weken. (12,13)

Postoperatieve pijn

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met 70 patiënten ≥ 75 jaar die hartchirurgie ondergingen werd aangetoond dat pregabaline 150mg naast de standaardmedicatie tot 5 dagen postoperatief leidde tot significant minder oxycodon gebruik in de pregabaline groep vergeleken met placebo ($p < 0,001$). (15)

Diabetische neuropathie

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie werden 83 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met pregabaline ($n=27$) of amitriptyline ($n=28$) of duloxetine ($n=28$). De pijn werd beoordeeld met de Brief Pain Inventory (BPI) en een VAS score. Er waren geen verschillen in effectiviteit tussen de drie middelen. (16)

In een prospectieve open-label studie met 209 patiënten die diabetische neuropathie (72%) of postherpetische neuropathische (28%) pijn hadden werden behandeld met een gemiddelde dosis van 300 mg /dag pregabaline. De pijnscore (11-puntsschaal) daalde significant met 2,5 punten, de sterkste daling werd gezien in een subgroep analyse onder oudere patiënten (≥ 65 jaar) van -3,0 punten. (17)

In een prospectieve studie werden 2,575 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met pregabaline ($n=248$, gem. dosis 173,5 mg/dag), duloxetine ($n=931$) of gabapentine ($n=351$). In de duloxetiegroep was meer pijnreductie dan in de groepen van de andere middelen. (18)

Bijwerkingen:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen zijn: duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn. Vaak voorkomend zijn onder andere gastro-intestinale klachten, perifeer oedeem en psychische klachten zoals euforie/verwarring/desoriëntatie en slapeloosheid. (1)

Data van 11 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studies in 2.516 patiënten met diabetische perifere neuropathie en postherpetische neuralgie behandeld met pregabaline of placebo is gepoold. Het relatieve risico voor de vaakst gemelde ($\geq 10\%$) bijwerkingen nam toe met hogere doses pregabaline, maar was onafhankelijk van de leeftijd. (6)

In verschillende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies met patiënten met postherpetische pijn worden duizeligheid, slaperigheid, perifeer oedeem, ataxie, droge mond, obstipatie en gewichtstoename gemeld. (9,10)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden patiënten met postherpetische neuralgie of diabetische neuropathie behandeld met pregabaline in combinatie met oxycodon of placebo. Het optreden van bijwerkingen was vergelijkbaar in beide groepen (P=0,48). Obstipatie en jeuk werden significant meer gemeld in de pregabaline/oxycodon groep (p<0,05). (14)

Interactiepotentieel: klein (1)

Farmacokinetiek:

De orale absorptie is goed, niet dosisafhankelijk en er is een hoge biologische beschikbaarheid. Het middel wordt ongemetaboliseerd uitgescheiden door de nieren. De klaring van pregabaline lijkt af te nemen met de leeftijd. Deze afname in klaring van oraal ingenomen pregabaline komt overeen met de afname van de creatinineklaring bij hogere leeftijd.

Uitgebreide tekst

Dosis

Begindosering 150 mg per dag in 2–3 giften, op geleide van individuele reactie en het kunnen verdragen, na 3–7 dagen verhogen tot 300 mg per dag. Na een extra week kan indien nodig worden verhoogd tot de maximale dosering van 600 mg per dag.(1,2)

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 gerelateerde verschillen in dosis respons?

Nee.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Pregabaline wordt hoofdzakelijk uit de systemische circulatie geëlimineerd door renale excretie (onveranderd, geen metabolieten). Aangezien de pregabaline klaring evenredig is met de creatinineklaring, dient de dosisreductie bij patiënten met een nierfunctiestoornis op individuele basis te worden bepaald overeenkomstig de creatinineklaring.

Pregabaline dosering aangepast aan de nierfunctie:

- Klaring ≥ 60 ml/min : startdosering 150 mg/dag – maximale dosering 600 mg/dag – twee of drie aparte doses
- Klaring ≥ 30 - < 60 ml/min: startdosering 75 mg/dag – maximale dosering 300 mg/dag – twee of drie aparte doses
- Klaring ≥ 15 - < 30 ml/min: startdosering 25-50 mg/dag – maximale dosering 150 mg/dag – éénmaal daags of twee aparte doses
- Klaring < 15 ml/min: startdosering 25 mg/dag – maximale dosering 75 mg/dag – éénmaal daags
- Aanvullende dosis na hemodialyse: startdosering 25 mg – maximale dosering 100 mg (als enkele dosis).

(1,2)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Geen. (1,2)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

De dosering van 150–600 mg per dag wordt verdeeld over 2–3 gelijke giften. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen. De harde capsules kunnen geopend worden (bevat poeder). (4) Drankpreparaat is er in concentratie van 20 mg/ml pregabaline. De drank wordt afgeleverd met een doseerspuit met schaalverdeling van 1,25 ml en een 'Press In Bottle Adapter' (PIBA). (1,2)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Overweeg dosisverlaging of stoppen van pregabaline 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.

(21)

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

>65 jaar: 896 (7,8,9,10,11)

>75 jaar: 328 (6,15)

Praktijkervaring

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

65-74 jaar: 16.195 mannen en 21.041 vrouwen.

≥75 jaar: 16.047 mannen en 27.392 vrouwen.

Pregabaline is sinds 2004 internationaal in de handel.(1)

Effectiviteit

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

Systematische reviews, meta-analyse

Data van 11 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studies in 2.516 patiënten met diabetische perifere neuropathie en postherpetische

neuropathische pijn behandeld met pregabaline (793 patiënten >65 jaar, 47% vrouwen) of placebo (487 patiënten >65 jaar, 48% vrouwen) is gepoold. Voor de pijnscore is een 11-punt schaal gebruikt. Klinisch relevante verbetering van de pijnscore trad op in alle leeftijdsgroepen. De significante verbetering voor patiënten ≥ 75 jaar behandeld met pregabaline vs. placebo voor alle drie de doseringen (150 mg/dag: -0.90 score; $p=0.0005$, 300 mg/dag: -1.37 score; $p<0.0001$ en 600 mg/dag: -1.81 score; $p<0.0001$). Ook voor patiënten met een leeftijd tussen 65 – 74 jaar werd een significante verbetering gezien voor alle drie de doseringen (150 mg/dag: -0,77 score; $p=0,0009$, 300 mg/dag: -1,28 score; $p<0,0001$ en 600 mg/dag: -1,71 score; $p<0,0001$). (6)

Postherpetische neuropathische pijn

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met 173 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 72 jaar; 53% vrouwen) werden met pregabaline of placebo behandeld gedurende 8 weken. Pregabaline werd gedoseerd op basis van de creatinine-klaring. Patiënten met een creatinine klaring van >60 mL/min kregen pregabaline 600mg/dag (3xdaags 200mg) of placebo en patiënten met een creatinine klaring van >30 mL/min en ≤ 60 mL/min kregen pregabaline 300mg/dag (3xdaags 100mg) of placebo. De pijnreductie effectiviteit werd iedere ochtend bepaald met een 11-punts pijnschaal (0-10). De gemiddelde pijnscore in de pregabaline-groep nam af met 1,69 lager dan in de placebogroep ($P=0,0001$). In de pregabaline-groep, had 50% van de patiënten $\geq 50\%$ pijn vermindering vs. 20% in de placebogroep ($p=0,001$). (7)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met 238 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 72 jaar, 55% vrouwen) werden met pregabaline of placebo behandeld gedurende 8 weken. Patiënten werden gerandomiseerd voor de behandeling met 150 mg/dag (3xdaags 50mg), 300 mg/dag (3xdaags 100mg) of placebo. Pijn en slaap stoornissen werden gescoord met een 11 punts schaal (0-10). In de pregabaline-groep 150 mg/dag, is de gemiddelde pijnscore is 1,20 punt lager dan in de placebogroep ($p=0,0002$) en in de pregabaline-groep 300 mg/dag, is de gemiddelde pijnscore is 1,57 lager dan in de placebogroep ($p=0,0001$). De slaapstoornissen verbeterden in de pregabaline-groep 150mg/dag met 3,13 punten ($p=0,0003$) en met 2,81 punten in de pregabaline-groep 300mg/dag ($p=0,0001$) t.o.v. de placebogroep. (8)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met 368 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 70 jaar, 54% vrouwen) werden met een dosering van 150, 300 of 600 mg/dag pregabaline of placebo behandeld. Pijn werd gescoord met een 11 punt schaal (0-10). De gemiddelde pijnscore verbeterde voor alle drie pregabaline doseringen. Na 1 week was de gemiddelde pijnscore significant verbeterd: 26,4% van de patiënten hadden een verbetering van $\geq 50\%$ voor 150mg/dag voor 26,5% voor 300mg/dag en voor 37,5% voor 600mg/dag vs. 7,5% voor de placebogroep ($p=0,001$). De verbeteringen hielden aan met het maximum effect vanaf week 3. (9)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werden 269 patiënten met postherpetische neuralgie (gem. leeftijd 68 jaar, 45% vrouwen) behandeld met een flexibele dosering pregabaline, een vaste dosering of placebo gedurende 4 weken. De

flexibele pregabaline dosering was 150-600 mg/dag en de vaste dosering was 300 mg/dag. Pijn werd gescoord met een 11 punt schaal (0-10). De gemiddelde dosering in de flexibele dosering groep was 396 mg/dag en in de vaste dosering groep was de gemiddelde dosering 295 mg/dag. De mediane tijd tot start vermindering van de pijn was 3,5 dagen voor de flexibele doseringsgroep, 1,5 dagen voor vaste doseringsgroep en >4 weken voor de placebogroep. Pijn vermindering tussen de pregabaline groepen en placebo was significant ($p < 0.0001$ voor beide pregabaline groepen). Tussen beide pregabaline groepen werd geen significant verschil gezien (HR 1,11; 95%CI 0,75-1,64). Op het einde van de studie, de vermindering in pijn $\geq 50\%$ was significant hoger voor de flexibele dosering vs. placebo (47% vs 18%; $p = 0,001$) en de vaste dosering pregabaline vs. placebo (40% vs 18%; $p = 0,002$). (10)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie met 220 patiënten met postherpetische neuralgie, werden 111 patiënten met pregabaline 300mg/dag (gem. leeftijd 66 jaar, 49% vrouwen) behandeld en 109 patiënten (gem. leeftijd 64 jaar, 43% vrouwen) kregen placebo. Pijn werd gescoord met een 11-punts pijnscore (0-10). De daling in pijnscore was statistisch significant groter in de pregabaline groep vergeleken met de placebogroep; het gemiddelde klein kwadraten verschil was -0,71 (95%CI -1,08 tot -0,34, $p = 0,0002$). (11)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werden patiënten behandeld met chronische diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met pregabaline ($n = 27$), amitriptyline ($n = 28$) of duloxetine ($n = 28$) in 83 patiënten (gem. leeftijd 65 jaar, 31% vrouwen). Pijn werd gemeten met de Brief Pain Inventory (BPI), die zowel de pijn intensiteit als de beïnvloeding van pijn in het leven van de patiënt bevat. De BPI verminderde vergelijkbaar voor pregabaline, amitriptyline en duloxetine. De vermindering was statistisch significant t.o.v. placebo ($p < 0,05$) voor alle drie de middelen. (16)

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden 150 patiënten met postherpetische pijn of diabetische neuropathie behandeld met pregabaline (71 patiënten met gem. leeftijd 62 jaar, 44% vrouwen) of met lidocaïne (pleister met 5%) (75 patiënten, gem. leeftijd 64 jaar, 52% vrouwen). De patiënten met postherpetische pijn hadden een gemiddelde leeftijd van 66 jaar voor pregabaline patiënten en 69 jaar voor de lidocaïne patiënten. De pijn intensiteit werd gemeten met een 11-puntschaal. Na 4 weken nam de pijnscore met 2-4 punten af bij 38% van de patiënten met postherpetische pijn die pregabaline kregen t.o.v. 63% van de patiënten die een lidocaïne pleister kregen. (17)

In een gerandomiseerde gecontroleerde studie werden patiënten met chronische lage rugklachten (gem. leeftijd 72 jaar, 30% vrouwen) met of zonder neuropathische pijn behandeld met pregabaline (75mg) of opioïden (combinatie tramadol 75 mg/paracetamol 650mg per dag). Neuropathische pijn werd vastgesteld met de Neuropathic pain screening questionnaire (NePSQ) (neuropathische pijn heeft een score van ≥ 6) en met de PainDETECT Questionnaire (neuropathische pijn heeft score van ≥ 13 punten [max 38 punten]). Na 4 weken werd vermindering van pijn (uitstekend en goed) is gerapporteerd in 22 patiënten (73%) van de pregabaline groep en in 30 patiënten (83%) van de tramadol / paracetamol groep. De pijn vermindering trad gem. in na 10

dagen met pregabaline en 6 dagen met tramadol/paracetamol ($p < 0,05$). Voor pregabaline werd de pijnvermindering gerapporteerd voor zowel met als zonder neuropathische pijn. Tramadol/paracetamol was effectiever voor niet-neuropathische pijn. (12,13)

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie werden patiënten met postherpetische neuralgie of diabetische neuropathie (gem. leeftijd 69 jaar, 42% vrouwen) behandeld met pregabaline in combinatie met oxycodon of pregabaline met placebo. Als pijnscore werd een 10 cm visual analogue scale (VAS) gebruikt. Er werd geen significant verschil gezien van een daling van minstens 2 cm op de VAS in de pregabaline / oxycodon groep (69%) en de pregabaline/ placebo groep (76%) ($p = 0,581$). In de pregabaline / oxycodon groep werd in de lagere dosering van pregabaline (75 en 150 mg/dag) een beter resultaat gezien (respectievelijk 58% en 65%) vergeleken met de patiënten in de pregabaline / placebo groep (respectievelijk 52% en 62%), maar het is niet significant ($p > 0,05$). (14)

Diabetische neuropathische pijn

Actief gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie werden 83 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met pregabaline ($n = 27$) of amitriptyline ($n = 28$) of duloxetine ($n = 28$) (gem. leeftijd 65 jaar, 31% vrouwen). De pijn werd beoordeeld met de Brief Pain Inventory (BPI) en een visuele analoge score. Beide scores lieten geen verschil in effectiviteit zien van de drie behandelingen. (16)

Cohortstudies, case-control studies

In een prospectieve open-label studie werden 209 patiënten (gem. leeftijd 62 jaar, 45% vrouwen [44% ≥ 65 jaar]) met diabetische neuropathie (72%) of postherpetische neuropathische pijn (28%) behandeld met flexibele doses pregabaline. De gemiddelde dosis pregabaline was 301mg /dag, met een start dosis van 150mg/dag. Pijn werd gescoord met een 11-punts pijnscore. De pijnscore daalde met 2,5 punten (95%BI -2,8; -2,2; $p < 0,0001$). De sterkste daling werd gezien in oudere patiënten (≥ 65 jaar) van -3,0 punten. Een daling van de pijnscore met $\geq 30\%$ werd in 69% van de patiënten ≥ 65 jaar gezien. In de gehele groep werd bij 39% van de patiënten een daling van de pijnscore met $\geq 50\%$ gezien. (17)

In een prospectieve studie werden 2,575 patiënten met diabetische perifere neuropathische pijn behandeld met pregabaline ($n = 248$; gem. leeftijd 67 jaar, 45% vrouwen), duloxetine ($n = 931$) of gabapentine ($n = 351$). De pijn werd bepaald met de Brief Pain Inventory (BPI). De gemiddelde dagelijkse dosis pregabaline was 173,5 mg/dag. Patiënten die behandeld werden met duloxetine hadden een significant grotere verbetering van de BPI pijnscore vergeleken met de patiënten die behandeld werden met pregabaline ($p = 0,052$) of gabapentine ($p = 0,002$). (18)

Postoperatieve pijn

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie ondergingen 70 patiënten ≥ 75 jaar (gem. leeftijd 80 jaar, 44% vrouwen) hartchirurgie (coronaire bypassoperatie met cardiopulmonale bypass of enkelvoudige klepreparatie met cardiopulmonale bypass of enkelvoudige klepvervanging met cardiopulmonale bypass). Naast premedicatie

ontvingen de patiënten pregabaline 150mg of placebo. Postoperatief kregen de patiënten 75 mg of placebo twee keer daags tot dag 5. Er is gekeken naar het verschil in totale parenterale oxycodon consumptie gedurende de periode voor extubatie en de eerste 5 dagen postoperatief. De gemiddelde cumulatieve parenterale oxycodon consumptie tijdens de eerst 16 uur postoperatief was 43% lager in de pregabaline groep vs. de placebo groep ($p < 0,001$). De gemiddelde cumulatieve totale oxycodon consumptie t/m dag 5 postoperatief was 48% lager in de pregabaline groep vs. placebo groep ($p < 0,001$). (15)

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 3,8. (7)

De NNT gebaseerd op postherpetische pijn vermindering $>50\%$ was 5,3 in de 150mg/dag en 300mg/dag pregabaline groepen en 3,3 in de 600mg/dag pregabaline groep. De NNT voor de dosering gecombineerd was 4,4.(9)

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

De tijd tot effect is 1 week, n.a.v. de resultaten in een studie waarin de postherpetische pijnpatiënten een gem. leeftijd van 70 jaar hadden.(9)

In postherpetische neuropathische pijn patiënten (gem. leeftijd 71 jaar) werd een tijd tot effect voor 50% van deze patiënten gezien in 5 dagen. (22)

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

Systematische reviews, meta-analyse

Data van 11 dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische studies werden 2.516 patiënten met diabetische perifere neuropathie of postherpetische neuralgie behandeld met pregabaline (793 patiënten >65 jaar, 47% vrouwen) of placebo(487 patiënten >65 jaar, 48% vrouwen. De resultaten zijn gepoold. De vaakst gemelde bijwerkingen ($\geq 10\%$) in alle leeftijdsgroepen waren duizeligheid, slaperigheid, perifeer oedeem, asthenie, droge mond, gewichtstoename en een infectie. Het relatieve risico voor deze bijwerkingen nam toe met hogere doses pregabaline, maar liet geen relatie met de leeftijd zien. (6)

Placebo gecontroleerde studies

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werden 368 patiënten (gem. leeftijd 71 jaar, 54% vrouwen) met postherpetische neuralgie behandeld met pregabaline in doseringen van 150, 300, 600 mg/dag of placebo. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren duizeligheid (resp. 16%, 33%, 37% vs. 10% placebo), slaperigheid (resp. 9%, 11%, 26% vs. 4% placebo), perifeer oedeem (resp. 13%, 14%, 13% vs. 11% placebo), ataxie (resp. 3%, 6%, 12% vs. 0% placebo), droge

mond (resp. 6-4-12% vs. 0% placebo), obstipatie (resp. 1%, 8%, 9% vs. 2% placebo) en gewichtstoename (resp. 3%, 8%, 9% vs. 0% placebo). (9)

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie werden 269 patiënten (gem. leeftijd 68 jaar, 45% vrouwen) met posttherpetische neuralgie behandeld met pregabaline flexibele dosering, vaste dosering of placebo voor 4 weken. De flexibele pregabaline dosering was 150-600 mg/dag en de vaste dosering was 300 mg/dag. De vaakst gemelde bijwerkingen zijn duizeligheid (resp. 24% [flexibele dosis], 31% [vaste dosering] vs. 7% placebo), slaperigheid (resp. 11%, 19% vs. 2%), moeheid (resp. 9%, 6% vs. 1%), en gewichtstoename (resp. 9%, 6% vs. 1%). (10)

Cohortstudies, case-control studies

In een retrospectieve cohort studie werden de gerapporteerde bijwerkingen van 2.244 nieuwe patiënten behandeld pregabaline (gem leeftijd 68 jaar, 56% vrouwen) bestudeerd. De vaakst gerapporteerde bijwerkingen waren duizeligheid (5,3%) en slaperigheid (4,5%). (23)

In een retrospectieve studie, werd het effect van comedicaatie op de bijwerkingen slaperigheid en duizeligheid bij gebruik van pregabaline bestudeerd in 195 patiënten (mediane leeftijd 67 jaar, 42% vrouwen). Bijwerkingen werden het vaakst gemeld binnen de eerste twee weken behandeling (73%). Gelijktijdig gebruik van opioïden met pregabaline liet een statistisch significant grotere incidentie zien van slaperigheid en duizeligheid vergeleken met pregabaline alleen (OR 2,70, 95% BI 1,28-5,69; p=0,009). (24)

In een cohort studie is het risico op boezemfibrilleren onderzocht in patiënten ≥ 65 jaar die behandeld werden met o.a. pregabaline (resp. 35% was ≥ 75 jaar, 66% vrouwen) of gabapentine (resp. 39% was ≥ 75 jaar, 66% vrouwen). Pregabaline en gabapentine werden vergeleken met patiënten die opiaten, alprazolam of diazepam gebruikten. 83% van de patiënten behandeld met pregabaline gebruikte al geneesmiddelen voor hartvaataandoeningen. Voor gabapentine was het 82%. In de drie maanden na start van de medicatie nam het gebruik van orale antistollingsmiddelen / plaatjesremmers en antiarrhythmica in de pregabaline groep meer toe dan in vergelijking met opiaten. . Voor pregabaline liet het gebruik van orale antistollingsmiddelen / plaatjesremmers een relatief risico t.o.v. opiaten zien van 1,84 (95%BI 1,36-2,49), van antiarrhythmica een RR van 1,86 (95%BI 0,79-4,35) en van beide groepen middelen een RR van 2,79 (95%BI 1,05-7,40). De sterkst stijging van het gebruik van orale antistollingsmiddelen / plaatjesremmers werd gezien in leeftijdsgroep ≥ 84 jaar (RR 3,44 (95%BI 1,99-5,95)). (19)

In een retrospectieve studie is het risico op hypoglycemie onderzocht in patiënten behandeld met pregabaline maar niet met antidiabetica.. Van de 2,163 patiënten ≥ 70 jaar die pregabaline gebruiken, 28 patiënten melden hypoglycemische voorvallen (gecorrigeerde OR 2,76; 95% BI 1,29-5,91; p<0,01) t.o.v. patiënten <70 jaar. (20)

In een retrospectieve cohort studie werden 204 patiënten (gem. leeftijd 61 jaar, 40% vrouwen) behandeld met pregabaline waarvan 36 patiënten ook sterke opioïden (i.e., fentanyl, oxycodon of morfine) gebruikten. Multivariate analyse toont aan dat de

incidentie van bijwerkingen als slaperigheid en duizeligheid in patiënten ≥ 65 jaar verhoogd is (gecorrigeerde OR 2,51; 95%BI 1,16-5,40; $p=0,019$) bij gebruik van pregabaline alleen en significant verhoogd bij gelijktijdig gebruik van sterke opioïden (gecorrigeerde OR 5,51; 95%BI 2,46-12,33, $p<0,001$). (25)

Gemelde bijwerkingen

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

Zeer vaak: duizeligheid, slaperigheid, hoofdpijn

Vaak: nasofaryngitis, toegenomen eetlust, euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid, afgenomen libido, wazig zien, diplopie, braken, misselijkheid, constipatie, diarree, flatulentie, abdominale distensie, droge mond, spierkramp, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen, cervicaal spasme, erectiele disfunctie, perifeer oedeem, oedeem, abnormale gang, vallen, een dronken gevoel hebben, zich abnormaal voelen, vermoeidheid en gewichtstoename. (1)

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): myoclonus

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

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Congestief hartfalen: voornamelijk gezien bij oudere cardiovasculair gecompromitteerde patiënten tijdens de pregabaline behandeling voor een neuropathische pijn indicatie. (1)

Perifeer oedeem: is gezien bij ouderen ($\pm 11\%$), niet gerelateerd aan hypertensie, mogelijk gerelateerd aan cardiovasculaire ziektes. (26)

Ongevallen: de incidentie is gerelateerd met duizeligheid. (26)

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee

Anticholinerge effecten:

Vaak (1-10%): wazig zien, diplopie

Soms (0,1-1%): perifeer gezichtsverlies, abnormaal zien, oogzwellingen, gezichtsvelddefecten, verminderde gezichtsscherpte, asthenopie, fotopsie, droge ogen,

Zelden (0,01-0,1%): verlies van het gezichtsvermogen, keratitis, oscillopsie, afwijkende visuele diepteperceptie, mydriasis, strabisme, visuele helderheid

Delier:

Vaak (1-10%): euforie, verwarring, geïrriteerdheid, desoriëntatie, slapeloosheid

Soms (0,1-1%): hallucinaties, paniekaanvallen, rusteloosheid, agitatie, depressie, opgewekte stemming, agressie, stemmingsschommelingen, depersonalisatie, abnormale dromen

Zelden (0,01-0,1%): disinhibitie

Duizeligheid: Zeer vaak (>10%).

Valneiging en/of motorische functie:

Vaak (1-10%): evenwichtsstoornis.

Soms (0,1-1%): psychomotorische hyperactiviteit, hyporeflexie, spiercontracties, spierstijfheid

Sedatieve effecten:

Vaak (1-10%): sedatie

Orthostatische effecten:

Vaak (1-10%): vertigo

Soms (0,1-1%): houdingsafhankelijke duizeligheid, hypotensie

Invloed op voedselinname:

Vaak (1-10%): braken, misselijkheid, constipatie, diarree, flatulentie, abdominale distensie, droge mond

Soms (0,1-1%): anorexia, gastro-oesofagale refluxaandoening, toegenomen speekselproductie, orale hypesthesie

Zelden (0,01-0,1%): gezwollen tong, dysfagie

Hemostase: niet gemeld

Cardiovasculaire bijwerkingen:

Soms (0,1-1%): tachycardie, eerstegraads atrioventriculair blok, sinusbradycardie, congestief hartfalen

Zelden (0,01-0,1%): QT-verlenging, sinustachycardie, sinus-aritmie

Cognitie:

Soms (0,1-1%): cognitieve functiestoornis, geestelijke stoornis

Invloed op rijvaardigheid: pregabaline kan duizeligheid en slaperigheid veroorzaken en kan derhalve de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken, beïnvloeden.

Intoleranties en/of allergieën:

Soms (0,1-1%): overgevoeligheid

Zelden (0,01-0,1%): angio-oedeem, allergische reactie

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'geneesmiddel'

Niet gemeld.

Afname concentratie 'geneesmiddel'

Niet gemeld.

Overige interacties

Pregabaline kan de effecten van ethanol en lorazepam versterken. (1,2)

Er zijn meldingen geweest van respiratoir falen, coma en overlijden bij patiënten die pregabaline en opioïden gebruikten en/of andere geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken. Pregabaline lijkt een additieve werking te hebben op de verstoring van de cognitieve en algemene motorische functie, veroorzaakt door oxycodon. (1,2)

Er zijn geen specifieke farmacodynamische interactiestudies uitgevoerd bij oudere vrijwilligers. (1)

Het interactiepotentieel: is klein (1)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Niet bekend

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

De klaring van pregabaline lijkt af te nemen bij hogere leeftijd. Deze afname in klaring van oraal ingenomen pregabaline komt overeen met de afname van de creatinineklaring bij hogere leeftijd. Vermindering van de dosis van pregabaline kan nodig zijn bij patiënten die op basis van hun leeftijd een verminderde nierfunctie hebben. (1,2)

Absorptie

Pregabaline wordt snel opgenomen indien toegediend op een nuchtere maag met piekplasma-concentraties die binnen 1 uur na zowel éénmalige als herhaalde toediening optreden. De orale biologische beschikbaarheid van pregabaline wordt geschat op $\geq 90\%$ en is dosis-onafhankelijk. Na herhaalde toediening wordt een steady-state bereikt binnen de 24 tot 48 uur.

De absorptiesnelheid van pregabaline neemt af bij toediening met voedsel, waardoor de C_{max} daalt met ongeveer 25-30% en de t_{max} met ongeveer 2,5 uur wordt vertraagd. (1)

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume van pregabaline na orale toediening bij de mens bedraagt ongeveer 0,56 l/kg. Pregabaline wordt niet aan plasma-eiwitten gebonden. (1)

Metabolisme

Pregabaline wordt bij de mens nagenoeg niet gemetaboliseerd. (1)

Eliminatie

Pregabaline wordt voornamelijk renaal uit de systemische circulatie geklaard als onveranderde stof. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bedraagt 6,3 uur. De plasmaklaring en renale klaring van pregabaline zijn recht evenredig met de creatinineklaring. Een aanpassing van de dosis is nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie of bij patiënten die hemodialyse ondergaan. (1)

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

Nee

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

Nee

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?

Nee.

Een studie die gekeken heeft naar factoren die de dosis-serum concentraties van pregabaline beïnvloed tijdens steady state in patiënten tussen de 17-73 jaar, trof de hoogste concentraties aan in oudere patiënten. (26)

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Bij het gebruik van pregabaline zijn duizeligheid en slaperigheid opgetreden, waardoor het optreden van ongelukken (vallen) bij oudere patiënten kan toenemen. Wees daarom voorzichtig totdat u gewend bent aan het effect dat dit geneesmiddel zou kunnen hebben.

Er zijn bij sommige patiënten tijdens het gebruik van pregabaline meldingen geweest van hartfalen; meestal waren dit oudere patiënten met hart- en vaataandoeningen. Voordat u begint met het innemen van dit geneesmiddel moet u het uw arts vertellen als u in het verleden last hebt gehad van een hartaandoening.

Als u een oudere patiënt bent (ouder dan 65 jaar), moet u pregabaline in de gebruikelijke dosering in nemen, behalve als u problemen met uw nieren heeft. (1)

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter pregabaline. [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/nl/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_nl.pdf [Accessed 23 oktober 2024]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst pregabaline. [Internet] Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pr_egabaline [Accessed 23 oktober 2024]
3. START-NL 2020 [Internet] available from ([STOP START NL criteria.pdf \(richtlijndatabase.nl\)](#)[STOP START NL criteria.pdf \(richtlijndatabase.nl\)](#)). [accessed 25 september 2024]
4. Pletfiches pregabaline [Internet] Available from: [Pletfiches | VZA](#) [accessed 25 september 2024]

5. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Preato (pregabaline). [Internet] Available from: <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/ords/f?p=111:3::SEARCH::P0 DOMAIN,P0 LANG,P3 RVG1:H,NL,121910> [accessed; 25 september 2024]
6. Semel D, Murphy TK, Zlateva G, Cheung R, et al. Evaluation of the safety and efficacy of pregabalin in older patients with neuropathic pain: results from a pooled analysis of 11 clinical studies. *BMC Fam Pract.* 2010 Nov 5;11:85
7. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003 Apr 22;60(8):1274-83
8. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2004 May;109(1-2):26-35
9. van Seventer R, Feister HA, Young JP Jr, et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2006 Feb;22(2):375-84
10. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, et al. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain.* 2008 Nov;9(11):1006-17
11. Liu Q, Chen H, Xi L, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain Pract.* 2017 Jan;17(1):62-69
12. Sakai Y, Ito K, Hida T, et al. Pharmacological management of chronic low back pain in older patients: a randomized controlled trial of the effect of pregabalin and opioid administration. *Eur Spine J.* 2015 Jun;24(6):1309-17
13. Sakai Y, Ito K, Hida T, et al. Neuropathic pain in elderly patients with chronic low back pain and effects of pregabalin: a preliminary study. *Asian Spine J.* 2015 Apr;9(2):254-62
14. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, et al. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain.* 2010 May;11(5):462-71
15. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammarén E, et al. Pregabalin has an opioid-sparing effect in elderly patients after cardiac surgery: a randomized placebo-controlled trial. *Br J Anaesth.* 2011 Jun;106(6):873-81
16. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2451-8
17. Baron R, Brunnmüller U, Brasser M, et al. Efficacy and safety of pregabalin in patients with diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: Open-label, non-comparative, flexible-dose study. *Eur J Pain.* 2008 Oct;12(7):850-8
18. 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
19. Ortiz de Landaluce L, Carbonell P, 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

20. Yamada T, Mitsuboshi S, Makino J, et al. Risk of Pregabalin-Induced Hypoglycemia: Analysis of the Japanese Adverse Drug Event Report Database. *J Clin Pharmacol*. 2022 Jun;62(6):756-761
21. Kennisdocument anti-epileptica. [MDR Polyfarmacie – module minderen en stoppen van medicatie \(ephor.nl\)](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/21504/Kennisdocument%20Anti-epileptica.pdf) [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]
22. Nakajima R, Ooba N, Kamei M, et al. Safety of mirogabalin and pregabalin in Japanese patients with neuropathic pain: a retrospective cohort study. *Expert Opin Drug Saf*. 2023 Jul-Dec;22(9):841-848
23. Sharma U, Griesing T, Emir B, Young JP Jr. Time to onset of neuropathic pain reduction: A retrospective analysis of data from nine controlled trials of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia. *Am J Ther*. 2010 Nov-Dec;17(6):577-85
24. Ohishi A, Chisaki Y, Hira D, et al. Opioid analgesics increase incidence of somnolence and dizziness as adverse effects of pregabalin: a retrospective study. *J Pharm Health Care Sci*. 2015 Dec 1;1:30
25. Kato H, Miyazaki M, Takeuchi M, et al retrospective study to identify risk factors for somnolence and dizziness in patients treated with pregabalin. *J Pharm Health Care Sci*. 2015 Jul 16;1:22
26. Europees publiek beoordelingsrapport van Lyrica -[Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/lyrica-epar-scientific-discussion_en.pdf [Accessed 23 oktober 2024]
27. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2013 Aug;52(8):627-45