

Pregabalin og gabapentin – legemidler eller rusmidler?

Pål-Didrik Hoff Roland, cand.pharm.
RELIS fagseminar – 4. november 2019

RELIS Midt-Norge

Avd. Klinisk farmakologi
St. Olavs Hospital
E-mail: RELIS@legemidler.no
Telefon: 72 82 91 10

RELIS

Produsentuavhengig legemiddelinformasjon for helsepersonell

1

Ikke en ny debatt (2012)

ADVERSE EFFECTS



Gabapentin and pregabalin: abuse and addiction

Abstract

sweating, agitation, pallor and tachycardia (10).
Withdrawal symptoms and difficulty stopping

In practice

In practice

Pregabalin and gabapentin use can lead to dependence and abuse, even in patients with no known history of substance abuse.

Pharm 152 • Prescribed International, June 2012 (Vol 21, No 12)

Prescribed International, June 2012 (Vol 21, No 12) • Pharm 153

2

Legemidlene

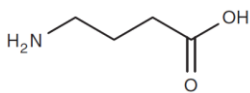
- Gabapentin (*Neurontin*®)
- Markedsført i Norge i 2001 (godkjent i 1996)
- Pregabalin (*Lyrice*®)
- Markedsført i Norge i 2004

RELIS

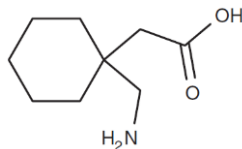
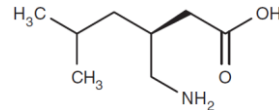
3

Gabapentin og pregabalin

- Strukturelt beslektet med gamma aminosmørsyre (GABA)
- Bindes *ikke* til verken GABA- eller benzodiazepinreseptorer
- Har ingen innvirkning på opptak/degradering av GABA



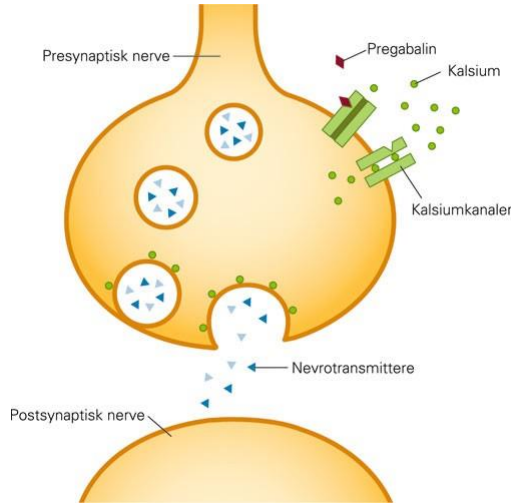
GABA

Gabapentin
Neurontin®Pregabalin
Lyrice®

RELIS

4

Virkningsmekanisme



Pregabalin (og gabapentin) binder seg med høy affinitet til **alfa-2-delta-subenhet 1** av **spenningsavhengige kalsiumkanaler** i sentralnervesystemet

Dette **hemmer influks av kalsium** i nerveterminaler og **reduserer frigjøringen av flere neurotransmittere** som for eksempel:

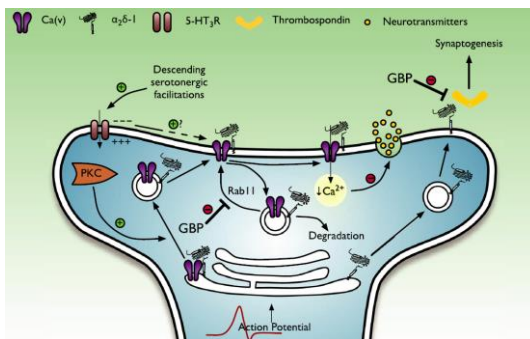
- **glutamat**
- **noradrenalin**
- **substans P**

Chalabianloo F et al. Pregabalin og misbrukspotensial. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129(3): 186-7.

RELIS

5

Virkningsmekanisme



Gabapentin (og pregabalin) reduserer rab11-avhengig resirkulering av endosomale **spenningsavhengige kalsiumkanaler**

Dette **reduserer antall kalsiumkanaler** i synapsen

Bivirkningsprofilen tilsier neurotransmittermodulering også i CNS

Patel R et al. Mechanisms of the gabapentinoids and $\alpha_2\delta-1$ calcium channel subunit in neuropathic pain. Pharmacol Res Perspect 2016; 4(2): e00205.

RELIS

6

Gabapentin

- Indikasjoner:
- Tilleggsbehandling ved **partiell epilepsi** med og uten sekundær generalisering hos voksne og barn ≥ 6 år
- Monoterapi ved behandling av **partiell epilepsi** med og uten sekundær generalisering hos voksne og ungdom ≥ 12 år
- Behandling av perifer **nevropatisk smerte** som f.eks. smertefull diabetisk nevropati og postherpetisk nevralgi hos voksne
- **Maksimal dose:** 3600 mg/dag (4800 mg/dag «tolereres godt»)

SPC

RELIS

7

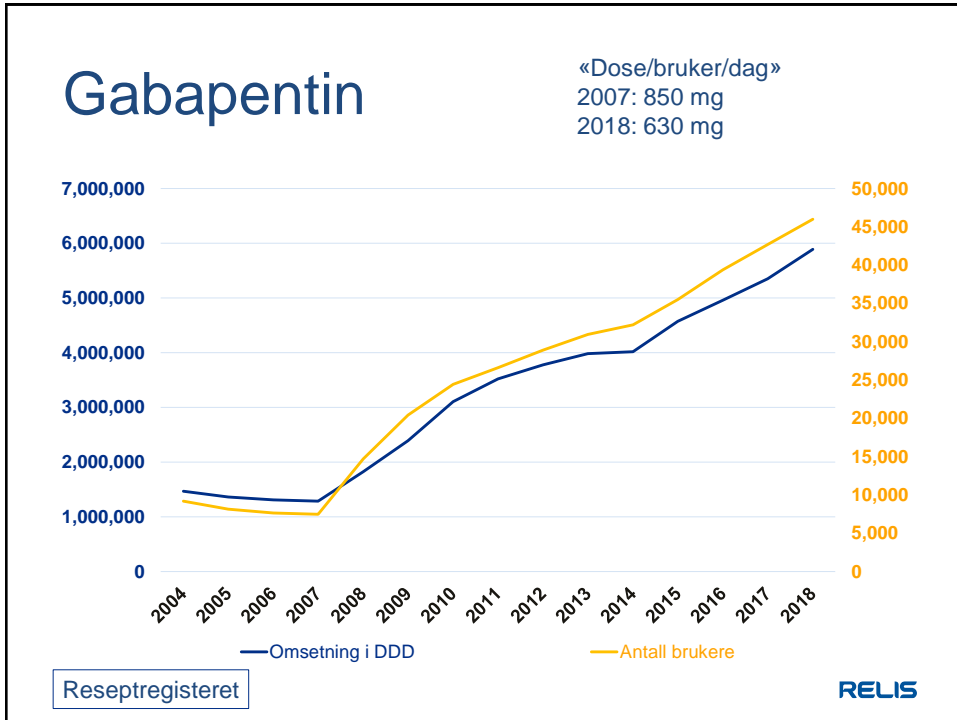
Pregabalin

- Indikasjoner:
- Perifer og sentral **nevropatisk smerte** hos voksne
- Tilleggsbehandling ved **epilepsi** hos voksne med **partielle anfall** med eller uten sekundær generalisering
- **Generalisert angstlidelse** (GAD) hos voksne
- **Maksimal dose:** 600 mg/dag

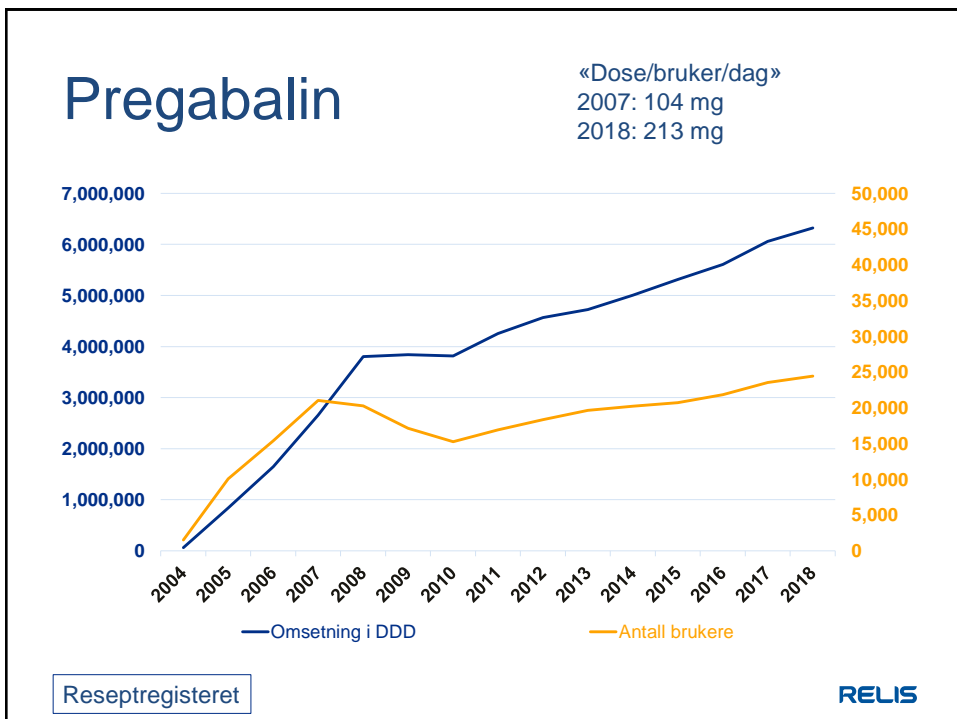
SPC

RELIS

8



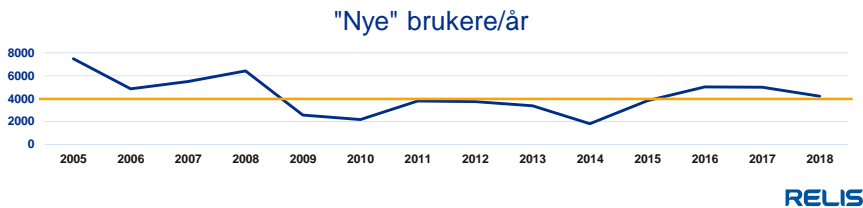
9



10

Bruk i Norge (summert)

- 70 000 brukere (en fordobling fra 2008)
- 12,2, millioner DDD
- 0,5 DDD per bruker daglig
- 4-5 000 flere brukere årlig (G:P≈2:1)



11

Epilepsi

- **Gabapentin**
 - Tillegg ved behandlingsresistent fokal epilepsi: Har effekt og bivirkninger økende med dose. Ingen evidens utover tre måneder
 - Ingen data for monoterapi
- **Pregabalin**
 - Tillegg ved behandlingsresistent fokal epilepsi : Har effekt (12-14 uker) økende med dose (150-600 mg/dag), men høye doser gir vesentlige bivirkninger
 - Ikke god evidens som monoterapi

Cochrane Systematic Reviews 2012, 2018, 2019.

RELIS

12

Nevropatisk smerte

- **Gabapentin**

- Diabetisk nevropati og postherpetisk nevralki: Moderat evidens for smertelindring (14 uker) og bivirkninger av 1200-3600 mg vs. placebo. Ingen konsistens ved blandet nevropatisk smerte
- Over halvparten vil ikke ha meningsfull smertelindring, men bivirkninger

- **Pregabalin**

- Diabetisk nevropati: Flere har både smertelindring (5-15 uker) og bivirkninger av 300 eller 600 mg/dag vs. placebo. Ingen klar nytte eller skade ved 150 mg/dag
- Postherpetisk nevralki: Flere har smertelindring av pregabalin 150-600 mg/dag (4-13 uker) enn med placebo. Bivirkninger forekommer oftere ved 300-600 mg/dag
- Over halvparten vil ikke ha meningsfull smertelindring, men bivirkninger

Cochrane Systematic Reviews 2017, 2019.

RELIS

13

Nevropatisk smerte – dose?

- **Gabapentin**

- 2400 mg vs. 1800 mg: ingen meningsfull forskjell
- 900 mg/1200 mg/1800 mg: ingen dose-respons
- Doser over 1200 mg forbedret ikke smertelindring
- Fleksibel titrering ⇒ 400-3600 mg/dag

- **Pregabalin**

- Doser over 300 mg reduserte ikke smerter ytterligere
- Fleksibel titrering ⇒ 400-500 mg/dag

Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified?
Therapeutics Letter 117. (Publisert 19 februar 2019)

RELIS

14

Nevropatisk smerte – dose?

- Flertallet av pasienter vil ikke ha effekt av gabapentin eller pregabalin mot smerter
- Ikke forvent bedre effekt av høye(re) doser
- Bivirkningsforekomsten øker ved høye(re) doser
- Uansett dosering; vurder nytte/risiko etter 1-2 uker, revurder ofte for dosereduksjon eller seponering.

Gabapentin and pregabalin: Are high doses justified?
Therapeutics Letter 117. (Publisert 19 februar 2019)

RELIS

15

Generalisert angstlidelse

- **Pregabalin**
 - GAD: Signifikant bedre enn placebo, men ikke benzodiazepiner
 - I kliniske studier (4-8 uker), 50% forbedring av HAM-A
 - Pregabalin 52%
 - Placebo 38%
 - Benzodiazepiner og pregabalin: kort tid til effekt
 - SSRI/SNRI og buspiron: lang tid (uker) til effekt

Generoso MB et al. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. Int Clin Psychopharmacol 2017; 32(1): 49-55.

RELIS

16

Øvrige «indikasjoner»

- Fibromyalgi
- Ryggsmerter
- Fantomsmerter
- HIV-nevropati
- Traumatisk nerveskade
- Akutt og kronisk isjias
- Hoftesmerter
- Kronisk prostatitt
- Brannskader
- Kroniske sigdcellesmerter
- Migrene

Goodman CW et al. A Clinical Overview of Off-label Use of Gabapentinoid Drugs. JAMA Intern Med 2019; 179(5): 695-701.

RELIS

17

DEA, USA 2005

In clinical trials, pregabalin produces some pharmacological effects characteristic of diazepam and alprazolam and is likely to be abused for its positive psychic effects. The percentage of individuals that experienced acute euphoric effects was unusually high for pregabalin in clinical trials. Pregabalin also produced dizziness, somnolence, dry mouth, edema, blurred vision, weight gain and attentional problems more frequently than placebo. These data suggest that pregabalin does have sufficient abuse potential to warrant control under the CSA. The DHHS recommended control in Schedule V of the CSA and the DEA concurs.

Drug Enforcement Administration, Department of Justice. Schedules of controlled substances: placement of pregabalin into schedule V. Final rule. Fed Regist 2005; 70(144): 43633-5.

RELIS

18

Schedule V (USA)

Table 4. Drug Schedules	
Heroin LSD	<p>Schedule I Drug or substance has high potential for abuse. Drug or substance has no currently accepted medical use in treatment in the United States. There is a lack of accepted safety for use of the drug or substance under medical supervision. (Examples: MDMA, GHB, heroin, LSD, marijuana)</p>
Fentanyl Amfetamin	<p>Schedule II Drug or substance has high potential for abuse. Drug or substance has currently accepted medical use in treatment in the US or a currently accepted medical use with severe restrictions. Abuse of the drug or other substance may lead to severe physical dependence or addiction. (Examples: Amphetamine, fentanyl, morphine, oxycodone)</p>
Kodein	<p>Schedule III Drug or substance has a potential for abuse less than the drugs or other substances in schedules I and II. Drug or substance has a currently accepted medical use in treatment in the US. Abuse of the drug or substance may lead to moderate or low physical dependence or addiction. (Examples: Hydrocodone, codeine with acetaminophen)</p>
Tramadol, Benzo	<p>Schedule IV Drug or substance has a low potential for abuse relative to the drugs or substances in schedule III. Drug or substance has a currently accepted medical use in treatment in the US. Abuse of the drug or substance may lead to limited physical dependence or addiction relative to the drugs or other substances in Schedule III. (Example: Benzodiazepines)</p>
Pregabalin Hostesaft	<p>Schedule V Drug or substance has a low potential for abuse relative to the drugs or substances in schedule IV. Drug or substance has a currently accepted medical use in treatment in the US. Abuse of the drug or substance may lead to limited physical dependence or addiction relative to the drugs or other substances in Schedule IV. (Example: cough syrups containing codeine)</p>

Schedule V

- Schedule V drugs, substances, or chemicals are defined as drugs with lower potential for abuse than Schedule IV and consist of preparations containing limited quantities of certain narcotics. **Schedule V drugs are generally used for antidiarrheal, antitussive, and analgesic purposes.**
- Some examples of Schedule V drugs are: cough preparations with less than 200 milligrams of codeine or per 100 milliliters (Robitussin AC), Lomotil, Motofen, **Lyrica**, Parepectolin

<https://www.dea.gov/drug-scheduling> **RELIS**

19

Første spørsmål til RELIS 2007

- I fengselet har man en svært restriktiv holdning til vanedannende legemidler og seponerer slike legemidler ved ankomst
- En allmennlege med deltidsstilling ved fengsel har registrert en økende interesse for pregabalin (Lyrica) blant de innsatte
- Gir pregabalin i seg selv noen form for rus?
- Kan pregabalin potensere andre rusmidler?
- Kan pregabalin maskere andre rusmidler?

RELIS database 2007; spm.nr. 4489, RELIS Vest. (www.relis.no)

RELIS

20

Norge 2009



Reflekterer det økte forbruket et medisinsk behov, utvikling av avhengighet blant brukere eller illegalt salg og misbruk blant rusavhengige? Tilgjengelige data på hvorvidt pregabalin har avhengighetsdannende egenskaper er sparsomme og til dels motstridende.



Hovedbudskap

- Pregabalin kan gi positive psykologiske effekter, inkludert eufori
- Effektene vedvarer sannsynligvis ikke over tid ved kontinuerlig bruk
- Misbrukspotensialet for pregabalin er mindre enn for benzodiazepiner

Chalabianloo F et al. Pregabalin og misbrukspotensial. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129(3): 186-7.



21

Avhengighetskasuistikk 2010

- Tyskland
- Mann, 47
- Misbrukshistorie (cannabis/alkohol)
- Fikk pregabalin av en venn med nevropatiske smerter
- Likte det, og fortsatte
- Toleranseutvikling og doseøkning
- Innlagt på avrusning (fra 7500 mg daglig)
- Avrusning feilet
- Han skrev seg ut og fortsatte misbruket
- Forfatterens konklusjon:
Første publiserte tilfelle av avhengighet
Vær restriktiv med pregabalin til pasienter med rusproblemer!

Grosshans M et al. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. Am J Psychiatry 2010; 167(7): 869.



22

Bivirkningsdata Sverige 2010

- 16 bivirkningsmeldinger om misbruk og/eller avhengighet i perioden 2008-2009
- Forfatterens konklusjon:
Det er sannsynlig at pregabalin har misbrukspotensial og det er akutt behov for flere studier for å karakterisere denne risikoen
- (Første signal om gabapentin, WHO 2005)

Schwan S et al. A signal for an abuse liability for pregabalin - results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. Eur J Clin Pharmacol 2010; 66(9): 947-53.

RELIS

23

Norge 2010-11

I januar 2010 ble pregabalin oppført på Legemiddelverkets liste over legemidler under særlig overvåkning.

Misbruk av pregabalin

BREV TIL REDAKTØREN | *Jørgen G. Bramness*

09.09.2010: GABA-analogen pregabalin har vist seg å ha både antiepileptiske (1), anxiolytiske (2) og analgetiske effekter (3), selv om aspekter ved det siste nylig har vært diskutert i Tidsskriftet nr. 10/...

Ja, pregabalin kan misbrukes!

BREV TIL REDAKTØREN | *Andreas Austgulen Westin, Elin Johanne Hansteen Strøm*

04.11.2010: Jørgen Bramness påpeker i Tidsskriftet nr. 17/2010 at pregabalin fortsatt må overvåkes med tanke på misbrukspotensial (1). Med erfaringer fra rusomsorgen deler vi hans oppfatning, og presenterer...

Reseptregisteret og misbruk av pregabalin

BREV TIL REDAKTØREN | *Cecilie Johannessen Landmark, Hilde Fossmark, Pål G. Larsson, Elisif Rytter, Svein I. Johannessen*

04.02.2011: Vi har brukt data fra Reseptregisteret (1) for evaluering av bruken av antiepileptika i Norge (2). På bakgrunn av brev til redaktøren om misbruk av pregabalin (3, 4) har vi sett på omfanget av...

Til å misforstå om pregabalinmisbruk

BREV TIL REDAKTØREN | *Andreas Austgulen Westin, Arne Helland, Elin Johanne Hansteen Strøm*

08.04.2011: I Tidsskriftet nr. 3/2011 bruker Landmark og medarbeidere tall fra Reseptregisteret for å studere omfang av pregabalinmisbruk i Norge i 2008 - 09 (1). Statistikken er interessant, men...

Oppklarende om pregabalin og Reseptregisteret

BREV TIL REDAKTØREN | *Cecilie Johannessen Landmark, Pål G. Larsson, Elisif Rytter, Svein I. Johannessen*

06.05.2011: På bakgrunn av kommentaren fra Westin og medarbeidere i Tidsskriftet nr. 7/2011 (1) ønsker vi å klargjøre dokumentasjonen på forbruket av pregabalin i Norge basert på Reseptregisteret (2). Vi...

RELIS

24

Bivirkningsdata Norge 2014

- Totalt 47 bivirkningsmeldinger med mistanke om misbruk, eufori, avhengighet, toleranseutvikling og/eller seponeringsreaksjoner ved bruk av pregabalin

	Misbruk	Eufori	Avhengighet	Toleranse	Seponeringsreaksjoner
Antall	18	7	13	4	24
Kjønn, K/M	6/12	4/3	9/4	2/2	12/12
Alder (gj.snitt)	24-58 år (32 år)	30-35 år (32 år)	20-69 år (42 år)	35-57 år (46 år)	20-69 år (44 år)

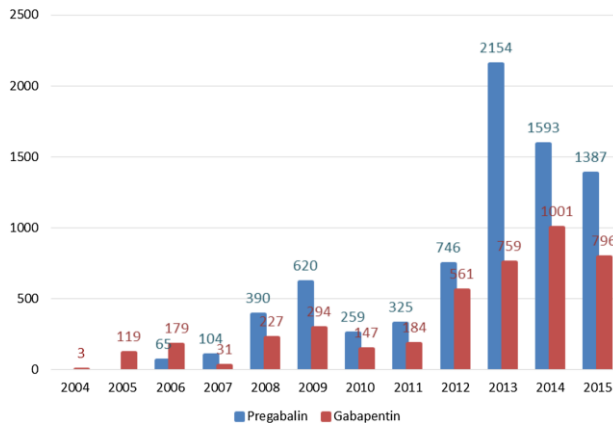
Nordmo et al. Lyrica – norske bivirkningsmeldinger om misbruk.
www.relis.no (Publisert: 16 september 2014)

RELIS

25

Bivirkningsdata Europa 2016

- Meldt gabapentinoid misbruk/avhengighet per år



Chiappini S et al. A Decade of Gabapentinoid Misuse: An Analysis of the European Medicines Agency's 'Suspected Adverse Drug Reactions' Database. CNS Drugs 2016; 30(7): 647-54.

RELIS

26

UK, USA

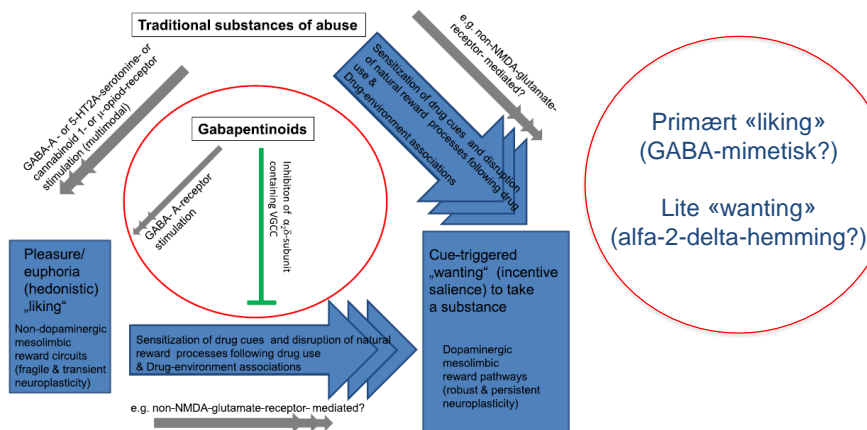
- 23 epidemiologiske studier har identifisert tegn på misbruk av gabapentin og/eller pregabalin
- Misbruk i England (hovedsakelig ikke-forskrevet):
Gabapentin: 1,1% - Pregabalin: 0,5%
Hos nåværende/tidligere opioidmisbrukere:
Gabapentin: 15-22% - Pregabalin 3-68%
- Forekommer i økende i grad i postmortale prøver, ofte sammen med opioider eller andre CNS-depressiva
- Høyt forbruk tyder på misbruk eller salg

Evoy KE et al. Abuse and Misuse of Pregabalin and Gabapentin. Drugs 2017; 77(4): 403-26.

RELIS

27

«27% Dark Matter»...



Bonnet U et al. How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27(12): 1185-215.

RELIS

28

USA 2019

- As providers try to find non-addictive alternatives to opioids to treat pain, prescriptions for off-label use of gabapentin have been climbing
- 2018 workers' compensation drug testing data: "Out of 430 patients tested who were prescribed gabapentin, 122 did not have the prescribed gabapentin in their system..."

Could gabapentin be America's next drug of abuse?
The Pharma Letter. (Publisert 22. februar 2019)

RELIS

29

Omklassifisering

- Legemiddelverket flytter pregabalin fra reseptgruppe C til **reseptgruppe B** fra 1. juni 2018
- «Hensikten er å minne leger om risikoen for avhengighet ved bruk av pregabalin»
- Gabapentin og pregabalin reklassifiseres til **Class C** i England fra 1. april 2019 på grunn av økende bekymring om misbruk og avhengighet
- Resept: Kun 30 dagers forbruk, må hentes innen 28 dager
- Pregabalin fortsatt **Schedule V** i USA
- Gabapentin også – i noen stater (Kentucky, Tennessee)

RELIS

30

Bivirkningsmeldinger WHO 2019

VigiLyze

Add search criteria to filter your result

Not investigated x

Under investigation x

AI: Gabapentin x

AI: Pregabalin x

PT: Drug abuse x

PT: Drug tolerance x

PT: Drug withdrawal syndrome x

PT: Withdrawal syndrome x

Filter v

Columns v

Clear filters

6 combinations match Norway and filter

69 461 cases in regional and 21 249 795 cases in global background

Active ingredient(s) v	Reaction (PT) v	Investigation	Global		
			N _{observed} v	N _{expected} v	N _{fatal} v
Pregabalin	Drug abuse	Add investigation	750	249	112
Pregabalin	Drug withdrawal syndrome	Add investigation	1 589	280	8
Pregabalin	Withdrawal syndrome	Add investigation	2 702	179	10
Pregabalin	Drug tolerance	Add investigation	171	17	4
Gabapentin	Withdrawal syndrome	Add investigation	398	110	9
Gabapentin	Drug abuse	Add investigation	719	153	350

RELIS

31

Pregabalin verre enn gabapentin?

- **Gabapentin**
 - Sen absorpsjon
 - C_{max}: 2-4 timer
 - Biotilgjengelighet synker med økende dose:
100 mg: ~80%, 300 mg: ~60%, 1600 mg: ~30%
 - Påvirkes i liten grad av matinntak
 - Halveringstid: ~6 timer
- **Pregabalin**
 - Rask absorpsjon
 - C_{max}: ~1 time
 - Biotilgjengelighet: >90%
 - Matinntak reduserer C_{max} med 30%, T_{max} med 2,5 timer, men ikke biotilgjengeligheten
 - Halveringstid: ~6 timer

RELIS

32

Oppsummering

- Flertallet av pasienter med nevropatisk smerte vil ikke ha meningsfull smertelindring av gabapentin eller pregabalin
- ...men mange av dem vil få bivirkninger
- Lite evidens for økt smertestillende effekt utover:
Gabapentin 1200 mg/dag – Pregabalin 300 mg/dag
- Det utvikles både toleranse og seponeringssymptomer/
abstinenser
- Gabapentin er et «dårligere rusmiddel» enn pregabalin;
senere absorpsjon som også synker med dosen
- Begge bør unngås til pasienter med [annet] misbruk,
eller samtidig behandling med CNS-depressiva
- Gabapentin er C-preparat, pregabalin er B-preparat...

RELIS