

# Pregabaline voor neuropathische pijn: reden om lyrisch te worden?

I.N. van Schaik

Pregabaline (Lyrica®) is in juli 2004 door de EMEA toegelaten en eind 2004 beoordeeld door het College voor zorgverzekeringen voor de behandeling van neuropathische pijn.

Na een opvallende advertentiecampaignede wordt het middel in toenemende mate gebruikt voor deze indicatie en nogal eens als eerste keus. De vraag is of dit terecht gebeurt. Er zijn 6 studies gepubliceerd waarin pregabaline is vergeleken met placebo. Bij patiënten die behandeld zijn met pregabaline wordt vaker een verbetering van 50% in de pijnscore bereikt dan bij placebobehandelde patiënten ('number needed to treat' 3,8).

Duizeligheid en slaperigheid zijn de meest frequente bijwerkingen. De 'number needed to harm' voor bijwerkingen die hinderlijk genoeg zijn voor de patiënt om met de medicatie te stoppen, lopen tussen de trials uiteen van 3,7 tot 28,6. Pregabaline is niet vergeleken met andere middelen, die bij neuropathische pijn worden toegepast. Indirecte vergelijkingen laten zien dat de werkzaamheid van pregabaline vergelijkbaar is met die van carbamazepine, tramadol en gabapentine en mogelijk slechter is dan die van amitriptyline.

Gebaseerd op de richtlijn Polyneuropathie die op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie tot stand is gekomen, wordt bij diabetische polyneuropathie (en postherpetische neuralgie) bij voorkeur gestart met amitriptyline 's avonds en als tweede keus met carbamazepine. Bij ouderen bestaat een voorkeur voor nortriptyline in plaats van amitriptyline vanwege de extracholinerge bijwerkingen. Bij diabetische polyneuropathie kan daarna tramadol worden geprobeerd.

Pregabaline is een alternatief, maar gezien de prijs en het ontbreken van ruime klinische ervaring met dit middel, is het niet op zijn plaats pregabaline als eerste keuze voor te schrijven.

*(Tijdschr Neurol Neurochir 2006;107:199-203)*

## Inleiding

Twee pagina's breed, een vrijwel wit vlak met helder sprankelend water, links rommelig en turbulent opspattend met rode accenten, rechts vlak en rustig. Lyrisch vindt u niet? De linkerhelft van de pagina staat voor ondragelijke perifere neuropathische pijn en de rechter voor de situatie als de pijn succesvol gekalmeerd is met ..., u begrijpt het al, Lyrica®.

Pregabaline (Lyrica®) is in juli 2004 door de EMEA toegelaten en eind 2004 beoordeeld door het College voor zorgverzekeringen (CVZ).<sup>1,2</sup> Via de GIP-databank van het CVZ zijn nog geen farmaceutische

kengetallen beschikbaar over het aantal prescripties van pregabaline, maar mijn indruk is dat de advertentiecampaignede vruchten heeft afgeworpen.<sup>3</sup> Is dit terecht, verdient pregabaline een plaats bij de behandeling van neuropathische pijn, en zo ja welke?

Neuropathische pijn komt veel voor. De prevalentie wordt geschat op 2%, oplopend tot 8% bij patiënten ouder dan 55 jaar.<sup>4</sup> De behandeling is veelal symptomatisch en vaak moeizaam. Neuropathische pijn reageert niet of nauwelijks op paracetamol of NSAID's. Tricyclische antidepressiva en anti-epileptica worden al vele jaren toegepast bij neuropathische pijn. In de

Auteur: dr. I.N. van Schaik, neuroloog, afdeling Neurologie, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Postbus 95500, 1090 HM Amsterdam, tel: +31 (0)20 599 30 44, e-mailadres: i.n.vanschaik@amc.uva.nl

Belangenconflict en financiële vergoeding: de auteur verklaart geen belangenconflict te hebben of enige financiële ondersteuning te ontvangen van de farmaceutische industrie die de neutraliteit van deze bijdrage in het geding kunnen brengen.

**Tabel 1.** Aanbevolen volgorde van medicijnen voor de behandeling van polyneuropathie.

	NNT	NNH minor	NNH major	Rekeneenheid (mg/dag)	Prijs per maand (euro)
1. amitriptyline	2	10	nb	75	8,70
2. carbamazepine	3	2	15	1.000	17,54
3. tramadol	2-4	2-5	7-8	300	27,10
4. gabapentine	4	5	46	1.800	87,93

De tabel is een bewerking van Tabel 20 uit de richtlijn Polyneuropathie.<sup>5</sup> NNT='number needed to treat', NNH='number needed to harm', nb=NNT of NNH niet bekend of niet te berekenen, meestal omdat dichotome gegevens (aantallen patiënten die verbeteren of verslechteren) in de studies ontbreken. De rekeeneenheid is de dosering die gebruikt is om de prijs per maand uit te rekenen. Voor de prijsgegevens zie <http://www.medicijnkosten.nl/>

recentelijk verschenen richtlijn Polyneuropathie die op initiatief van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Neurofysiologie tot stand is gekomen, worden amitriptyline en carbamazepine aanbevolen als eerste keuze symptomatische behandeling bij (diabetische) polyneuropathie. Dit wordt ondersteund door gedegen wetenschappelijk bewijs (zie Tabel 1).<sup>5-9</sup> Beide middelen hebben een beperkte werkzaamheid met

nogal wat bijwerkingen (voor doseringen zie Tabel 2). Amitriptyline en carbamazepine zijn overigens in Nederland niet voor deze toepassing geregistreerd.

#### Wat is de werkzaamheid van pregabaline?

De werkzaamheid van pregabaline bij neuropathische pijn is onderzocht bij diabetische polyneuropathie (DPN) en bij posttherpetische neuralgie (PHN).

**Tabel 2.** Aanbevolen doseringen van medicijnen voor de behandeling van polyneuropathie.

	Dosering in mg			Opmerking
	start	max	ophoging per keer	
amitriptyline	1 dd 25 an	1-2 dd 50 max 100	25	ouderen: nortriptyline in verband met minder anticholinerge bijwerkingen of eerst carbamazepine; indien toch amitriptyline start 10 mg an
carbamazepine	1-2 dd 200	3-4 dd 400	100-200	ouderen voorzigtiger beginnen met 2 dd 100 mg
tramadol	2 dd 50-100	2 dd 200	100	
pregabaline	2 dd 75	2 dd 300	150	na 3-7 dagen ophogen naar 2dd 150 mg; na een week zonodig ophogen naar max 2 dd 300 mg/dag. Dosering aanpassen bij verminderde klaring
gabapentine	1 dd 300	3 dd 1.200	300	per dag met 300 mg ophogen tot 900 mg, daarna geleidelijk verder ophogen tot 3.600 mg/ dag

start=start dosering, max=maximale dosering, an=ante noctum.

**Tabel 3.** Resultaten van studies waarin de werkzaamheid van pregabaline bij neuropathische pijn is onderzocht.<sup>10-15</sup>

Studie	Ziekte	≥50% pijnreductie		NNT (95% BI)	Uitvallers door bijwerkingen		NNH
		pregabaline	placebo		pregabaline	placebo	
Rosenstock, et al. <sup>10</sup>	DPN	30/76	10/70	4,0 (2,6-8,7)	8/76	2/70	13
Lesser, et al. <sup>11</sup>	DPN	76/163	17/97	3,4 (2,5-5,5)	13/163	3/97	20,5
Richter, et al. <sup>12</sup>	DPN	32/82	13/85	4,2 (2,7-9,4)	7/82	4/84	26,5
Dworkin, et al. <sup>13</sup>	PHN	44/89	17/84	3,4 (2,3-6,4)	28/89	4/84	3,7
Sabatowski, et al. <sup>14</sup>	PHN	42/157	8/81	5,9 (3,8-13,6)	21/157	8/81	28,6
Freyenhagen, et al. <sup>15</sup>	DPN+ PHN	137/273	16/65	3,8 (2,6-7,3)	57/273	5/65	7,6
gepoolde ruwe data	PHN	86/246	25/165	5,0 (3,6-8,5)	49/246	12/165	7,9
gepoolde ruwe data	DPN	275/594	56/317	3,5 (2,9-4,4)	85/594	14/317	10,1
gepoolde ruwe data	DPN+ PHN	361/840	81/482	3,8 (3,2-4,7)	134/840	26/482	9,5

*NNT='number needed to treat' voor een verbetering van 50% in de pijnscore, BI=betrouwbaarheidsinterval, NNH='number needed to harm' voor bijwerkingen die hinderlijk genoeg zijn om met de medicatie te stoppen, DPN=diabetische polyneuropathie en PHN=postherpetische neuralgie.*

Zes gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studies met pregabaline zijn gepubliceerd: 3 studies bij DPN-patiënten, 2 bij PHN-patiënten en 1 studie bij patiënten die DPN of PHN hadden.<sup>10-15</sup> In alle 6 studies werd de 'short form McGill pain questionnaire' gebruikt. Verder was het mogelijk om uit alle studies de aantallen 'responders' te halen, gedefinieerd als patiënten met een 50% reductie in de pijnscore. Dit is een geaccepteerde uitkomstmaat in dit soort studies. De resultaten uit de studies werden gepoold door de ruwe gegevens te combineren en om te zetten naar 'numbers needed to treat' (NNT) en 'numbers needed to harm' (NNH). De verantwoording van deze methode is elders beschreven.<sup>16</sup> De studies zijn alle van goede tot zeer goede kwaliteit met wel enkele kanttekeningen, die hier verder onbesproken blijven. De belangrijkste resultaten zijn samengevat in *Tabel 3*.

Van alle met pregabaline behandelde patiënten ervaaarde 43% een verbetering van 50% in de pijnscore, vergeleken met 17% van de met placebo behandelde patiënten (DPN: 46% versus 18%; PHN 35% versus 15%). Dit resulteerde in een NNT van 3,8 voor alle patiënten (DPN 3,5 en PHN 5,0).

Duizeligheid en slaperigheid waren de meest frequente bijwerkingen. De NNH voor bijwerkingen die hinderlijk genoeg zijn voor de patiënt om met de medicatie te stoppen, liep tussen de studies uiteen van 3,7 tot 28,6. Duizeligheid en slaperigheid zijn bijwerkingen die van invloed kunnen zijn op de pijnperceptie. Een verbetering van 50% in de pijnscore werd aanzienlijk minder vaak gevonden bij patiënten die geen last hadden van slaperigheid, dan bij patiënten die wel last hadden van slaperigheid (respectievelijk 48% en 33%; NNT respectievelijk 6,7 en 3,1).

Concluderend mag gesteld worden dat bij perifere neuropathische pijn door DPN en PHN pregabaline beter is dan placebo. Het effect van pregabaline is vergelijkbaar met dat van gabapentine, een stof met een vergelijkbaar werkingsmechanisme. Dit geldt ook voor de bijwerkingen hoewel voorzichtigheid op zijn plaats is, voornamelijk met betrekking tot de zeldzame en langetermijnbijwerkingen. De klinische ervaring met pregabaline is nog beperkt, maar tot op heden lijken de bijwerkingen licht en voorbijgaand van aard, namelijk slaperigheid, duizeligheid, ataxie en tremor. Pregabaline wordt niet gemetaboliseerd en

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij de behandeling van neuropathische pijn is amitriptyline eerste keus, gevolgd door carbamazepine.
2. Bij ouderen is er een voorkeur voor nortriptyline in plaats van amitriptyline vanwege de extracholinerge bijwerkingen.
3. Pregabaline is een alternatief waarvan de werkzaamheid vergelijkbaar is met carbamazepine, tramadol en gabapentine.
4. Gezien de prijs en het ontbreken van ruime klinische ervaring met pregabaline is dit middel niet de eerste keus.

wordt niet gebonden aan plasma-eiwitten. Hierdoor zijn farmacokinetische interacties niet te verwachten.

### Wat is de plaats van pregabaline?

Pregabaline is in Nederland het eerste geregistreerde middel voor de indicatie perifere neuropathische pijn. De fabrikant wilde het daarom niet te vergelijken met andere middelen, die in de praktijk 'off label' voor deze indicatie worden toegepast.<sup>2</sup> Er zijn dus geen direct vergelijkende studies gepubliceerd, waarbij pregabaline werd vergeleken met antidepressiva of anti-epileptica bij perifere neuropathische pijn. Er is 1 onderzoek dat niet gepubliceerd is maar wel voorkomt in het 'European Public Assessment Report' (EPAR).<sup>1</sup> In deze studie was het effect van pregabaline 600 mg/dag niet significant verschillend van de behandeling met een placebo bij DPN-patiënten, terwijl amitriptyline 75 mg/dag wel significant beter was dan placebo op dezelfde uitkomstmaten. Anders geformuleerd, betekent dit dat pregabaline in deze studie in ieder geval niet beter was dan amitriptyline. Verder is uitgegaan van een indirecte vergelijking (zie *Tabel 1* op pagina 200 en *Tabel 3*). Het effect bij DPN- en PHN-patiënten is vergelijkbaar met de andere anti-epileptica carbamazepine en gabapentine. De gegevens uit de ongepubliceerde studie en de NNT's van pregabaline en de andere middelen in *Tabel 1* op pagina 200, zouden een plaats tussen tramadol en gabapentine rechtvaardigen. Er zijn geen grote verschillen in gebruikersgemak vergeleken met de andere anti-epileptica. Amitriptyline heeft het voordeel van een eenmaal daagse dosering. De kosten van pregabaline 300 mg/dag per maand zijn 99,49 euro en dus vergelijkbaar met die van gabapentine. Met zowel amitriptyline als carbamazepine

bestaat ruime ervaring en deze middelen zijn aanzienlijk goedkoper (zie *Tabel 1*, pagina 200). De ervaring met pregabaline is bovendien beperkt.

### Conclusie

Gebaseerd op de eerder genoemde richtlijn Polyneuropathie wordt bij DPN (en PHN) bij voorkeur gestart met amitriptyline 's avonds en als tweede keus met carbamazepine. Bij ouderen is er een voorkeur voor nortriptyline in plaats van amitriptyline vanwege minder extracholinerge bijwerkingen. Bij DPN kan daarna tramadol geprobeerd worden.

Pregabaline is een alternatief waarvan de werkzaamheid vergelijkbaar is met carbamazepine, tramadol en gabapentine. Gezien de prijs en het ontbreken van ruime klinische ervaring met dit middel is het niet op zijn plaats pregabaline als eerste keus voor te schrijven.

### Referenties

1. Lyrica European Public Assessment Report. In: European Medicines Agency <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/lyrica/lyrica.htm> (20 juni 2006)
2. CFH-rapporten. In College voor zorgverzekeringen <http://www.cvz.nl/default.asp?verwijzing=/speciaal/cfh-rapporten/index.asp> (15 juli 2006)
3. GIP databank. In: <http://www.gipdatabank.nl/> (20 juni 2006)
4. Weber WE. Farmacotherapie van neuropathische pijn door letsel van afferente zenuwvezels. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2001;145:813-7.
5. Van Doorn PA, Van Engelen BG, Faber CG, Schaper NC, Franssen H, Notermans NC, et al. Richtlijn Polyneuropathie. [online] 2005. Te raadplegen op: [http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/polyneur\\_rl\\_2005.pdf/view](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/polyneur_rl_2005.pdf/view)



(20 juni 2006)

6. Collins SL, Moore A, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:449-58.
7. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-27.
8. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ* 1995;311:1047-52.
9. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.
10. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
11. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy. A randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10.
12. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L,

Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60.

13. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83.
14. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, 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;109:26-35.
15. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63.
16. Moore RA, Gavaghan DJ, Edwards JE, Wiffen P, McQuay HJ. Pooling data for number needed to treat: no problems for apples. *BMC Medical Research Methodology* 2002;2:2.

Ontvangen 14 november 2005, geaccepteerd 6 april 2006.

#### Verkorte productinformatie Reminyl Retard Capsules 1x daags

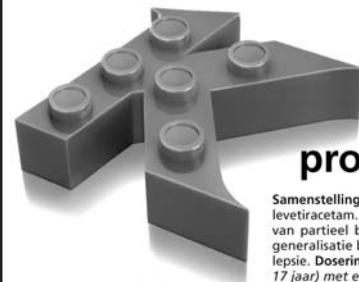
**samenstelling** Reminyl Retard-capsules 1x daags met respectievelijk 8, 16 en 24 mg galantamine. Filmomhulde tabletten met 4 mg galantamine. **indicaties** Symptomatische behandeling van milde tot matig ernstige dementie van het Alzheimer-type. **dosering en toediening** Reminyl Retard-capsules 1x daags moeten eenmaal per dag, bij voorkeur 's ochtends bij de maaltijd, worden ingenomen. Tabletten worden tweemaal per dag ingenomen, bij voorkeur bij de ochtend- en avondmaaltijden. Let op voldoende vochtinname tijdens de behandeling. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 8 mg/dag gedurende 4 weken. De initiële onderhoudsdosis bedraagt 16 mg/dag. Men dient gedurende ten minste 4 weken deze dosis aan te houden. Een verhoging van de onderhoudsdosis tot 24 mg/dag dient, op individuele basis, te worden overwogen, na een adequate beoordeling van het klinische voordeel en de verdraagbaarheid. Bij patiënten die geen verhoogde respons vertonen met een dagdosis van 24 mg of die deze dosis niet verdragen, dient een dosisaanpassing tot 16 mg/dag te worden overwogen. De onderhoudsbehandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt er therapeutisch voordeel bij heeft. Daarom dient men regelmatig het klinische voordeel van galantamine te evalueren. Het stopzetten van de behandeling dient overwogen te worden wanneer geen therapeutisch effect meer aanwezig is. Er zijn geen rebound-effecten na een plotselinge beëindiging van de behandeling (bijvoorbeeld als voorbereiding op een operatie). Bij patiënten die behandeld worden met krachtige remmers van het cytochroom P2D6 of P3A4 (bijvoorbeeld ketoconazol), kan een dosisvermindering worden overwogen. **contra-indicaties** Reminyl mag niet worden toegediend aan patiënten met een bekende overgevoeligheid voor galantamine-hydrobromide of voor een van de hulpstoffen van de formulering. Aangezien geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik van Reminyl door patiënten met een ernstige vermindering van de leverfunctie en/of een ernstige vermindering van de nierfunctie, is Reminyl in deze populaties gecontra-indiceerd. Reminyl is gecontra-indiceerd bij patiënten met zowel een ernstige nier- als leverstoornis. **waarschuwingen** De diagnose van dementie van het Alzheimer-type dient te worden gesteld volgens de huidige richtlijnen door een ervaren arts. Behandeling met galantamine dient te gebeuren onder toezicht van een arts en mag enkel worden gestart wanneer een verzorger aanwezig is om regelmatig de inname van het geneesmiddel door de patiënt te controleren. Patiënten met de ziekte van Alzheimer verliezen gewicht. Behandeling met cholinesterase-remmers, zoals galantamine, is geassocieerd met gewichtsverlies bij deze patiënten. Daarom dient het lichaamsgewicht te worden gevolgd tijdens de behandeling. Evenals andere cholinomimetica moet galantamine bij de volgende aandoeningen met voorzichtigheid worden toegediend: cardiovasculaire aandoeningen, gastro-intestinale stoornissen, neurologische aandoeningen, longaandoeningen, urogenitale aandoeningen en bepaalde anesthesiologische ingrepen. Patiënten met zeldzame, erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrose-isomaltase-insufficiëntie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken. **interacties** Vanwege het werkingsmechanisme mag Reminyl niet gelijktijdig met andere cholinomimetica worden gebruikt. Reminyl antagoniseert het effect van anticholinerge medicaties. Zoals te verwachten bij het gebruik van cholinomimetica is een farmacodynamische interactie mogelijk met middelen die de hartfrequentie significant verlagen (bijvoorbeeld digoxine en beta-blokkers). Vanwege de cholinomimetische eigenschappen kan Reminyl de door succinylcholine geïnduceerde spierrelaxatie bij anesthesie versterken. Wanneer Reminyl gelijktijdig met voedsel wordt ingenomen, wordt de absorptiesnelheid van Reminyl vertraagd. De mate van absorptie wordt echter niet beïnvloed. Het verdient aanbeveling Reminyl gelijktijdig met voedsel in te nemen om de cholinerge bijwerkingen te minimaliseren. Interactiestudies toonden een verhoging van de biologische beschikbaarheid van Reminyl aan wanneer het tezamen werd toegediend met paroxetine, ketoconazol en erythromycine. Therapeutische doseringen Reminyl (24 mg/dag) hadden geen invloed op de kinetische parameters van digoxine en warfarine. **bijwerkingen** De meest frequente bijwerkingen zijn misselijkheid, braken, diarree, abdominale pijn, dyspepsie, anorexie, vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid en gewichtsverlies. Andere frequente bijwerkingen zijn verwardheid, vallen, letsel, slapeloosheid, rinitis en infecties van de urinewegen. De meeste van deze bijwerkingen deden zich voor in de titratieperiode. Misselijkheid en braken, de meest frequente bijwerkingen, duurden in de meeste gevallen minder dan een week en de meeste patiënten vertoonden slechts één episode. Het voorschrijven van anti-emetica en voldoende drinken kunnen in deze omstandigheden nuttig zijn. **verpakking** De retard-capsules en de tabletten zitten in een PVC-PE-PVDC/Alu blisterverpakking. Beschikbare verpakkingen: 28 harde retard-capsules met respectievelijk 8, 16 en 24 mg galantamine. 56 tabletten van 4 mg. **prijzen** Volgens Z-index. **vergoeding** Volledige vergoeding. **uitgebreide productinformatie** Op verzoek beschikbaar. **datum** december 2004.

**Reminyl**  
galeantamine HBr



JANSSEN-CILAG B.V.

Internet: [www.janssen-cilag.nl](http://www.janssen-cilag.nl)  
E-mail: [janssen-cilag@jcnl.jnj.com](mailto:janssen-cilag@jcnl.jnj.com)  
Telefoon: 0800-242 42 42



#### Keppra® Verkorte productinformatie

**Samenstelling:** omhulde tablet van 250 mg, 500 mg of 1000 mg levitiracetam. **Indicatie:** adjuvante therapie voor de behandeling van partiele beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij volwassenen en kinderen vanaf 4 jaar met epilepsie. **Dosering:** Volwassenen (>18 jaar) en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van 50 kg of meer: de therapeutische

aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 500 mg. Met deze dosering kan op de eerste dag van de behandeling worden begonnen. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1500 mg. De dosis kan iedere twee tot vier weken stapsgewijs worden verhoogd of worden verlaagd met tweemaal daags 500 mg. **Dosering: Kinderen van 4 tot 11 jaar en adolescenten (12 tot 17 jaar) met een gewicht van minder dan 50 kg:** de therapeutische aanvangsdosering bedraagt tweemaal daags 10 mg/kg. Afhankelijk van de klinische respons en de verdraagzaamheid kan de dosis verhoogd worden tot tweemaal daags 30 mg/kg. Veranderingen in de dosering dienen iedere twee weken stapsgewijze verhogingen of verlagingen van tweemaal daags 10 mg/kg niet te overschrijden. De laagste effectieve dosis dient te worden gebruikt. De dosering bij kinderen met een gewicht van 50 kg of meer is gelijk aan die bij volwassenen. **Contra-indicaties:** overgevoeligheid voor levitiracetam of andere pyrrolidinderivaten of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** wanneer met Keppra moet worden gestopt wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen (bijv. bij volwassenen: iedere twee tot vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg; bij kinderen: verlaging van de dosering dient een stapsgewijze verlaging van tweemaal daags 10 mg/kg iedere twee weken niet te overschrijden). Bij patiënten met een nierfunctiestoornis kan een aanpassing van de dosis noodzakelijk zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen. **Interacties:** klinische studies uitgevoerd met volwassenen duiden erop dat Keppra de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet beïnvloedt en dat deze anti-epileptica de farmacokinetiek van Keppra niet beïnvloeden. Keppra in een dosering van 1000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contraceptiva (ethinylloestrol en levonorgestrel); endocriene parameters (luteïniseringshormoon en progesteron) werden niet veranderd. Keppra in een dosering van 2000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de protrombine tijd werd niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contraceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van Keppra niet. **Zwangerschap en borstvoeding:** Keppra dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Het stoppen van de behandeling met anti-epileptica kan resulteren in een verergering van de ziekte die schadelijk kan zijn voor de moeder en de foetus. Vrouwen die Keppra gebruiken dienen geen borstvoeding te geven. **Bijwerkingen:** zeer vaak voorkomende bijwerkingen (>10%) zijn: slaperigheid en vermoeidheid. Vaak voorkomende bijwerkingen (>1% - <10%) zijn: duizeligheid, stuip, hoofdpijn, hyperactiviteit, coördinatiestoornis, beven, geheugenverlies, agitatie, agressie, boosheid, ongerustheid, verwarring, depressie, emotionele instabiliteit, hallucinaties, vijandigheid, slapeloosheid, irritatie of nervositeit, mentale stoornissen, persoonlijkheidsstoornissen, abnormaal denken, enkele mensen kunnen zelfmoordgedachten krijgen, misselijkheid, indigestie, diarree, braken, verlies van eetlust, draaierig gevoel, dubbelzien, toevallige verwonding, infectie, toegenomen hoest, huiduitslag, haarverlies, daling van het aantal rode bloedcellen, witte bloedcellen en/of bloedplaatjes. **Verpakking:** doosje met 60 tabletten in stripverpakking. **Afleverstatus:** UR. **Vergoeding en prijs:** zie Z-index. **Datum:** oktober 2005.

Raadpleeg voor meer informatie de 1B tekst.

#### Referenties:

1. Glauser T.A. et al., *Epilepsia* 2004; 45:186 2. Data on file
3. Glauser T.A. et al., I.E.C. 2005 poster 4. Browne T.R. 2000
5. Ragueneau-Majlessie / et. al., 2001 6. Ragueneau-Majlessie / et. al., 2002



Lage Mosten 33, 4822 NK Breda. Tel.: 076-5731140. Fax: 076-5875264. [www.ucbpharma.com](http://www.ucbpharma.com)