

GABAPENTINA – propunere protocol

1. Denumire stiintifica:

Gabapentinum

2. Clasa de medicamente de care apartine:

- alte antiepileptice, cod ATC: N03AX12 (1, 2).

3. Forme farmaceutice (1):

- capsule 100 mg, 300 mg, 400 mg gabapentina
- comprimate filmate 600 mg, 800 mg gabapentina

4. Profil farmacologic:

- structural asemanator cu neurotransmitatorul GABA (gamma-aminobutyric acid), nu se leaga de receptori GABA (2, 3, 4, 5).
- locul de legare al gabapentinei a fost identificat ca fiind subunitatea alfa2-delta a canalelor de calciu voltaj dependente (1, 2, 3, 4, 5).

5. Farmacocinetica:

- varf plasmatic la 2 – 3 ore (1, 2).
- biodisponibilitatea scade cu cresterea dozei (60%, 47%, 34%, 33%, si 27% dupa administrarea a 900, 1200, 2400, 3600, respectiv 4800 mg/zi in trei doze) (1, 2, 3).
- nu se leaga de proteine plasmatice (< 3% :FDA) (1, 2, 3, 5).
- timpul de injumatatire = 5 - 7ore (1, 2, 3, 5).
- nu se metabolizeaza, este eliminata nemodificata exclusiv pe cale renala (1, 2, 3, 5).

6. Mecanism de actiune:

- mecanismul exact de actiune nu este cunoscut (1, 2).
- interactiunea cu proteina alfa2-delta ar putea media efectele anticonvulsivante, dar daca si cum aceasta interactiune regleaza excitabilitatea neuronală (5) si efectele terapeutice (3) ramane neclar.

7. Indicatii psihiatrice:

1) Tulburari mentale si de comportament legate de consumul de alcool (TCA):

- Pentru pacientii cu TCA moderat-severa: - APA propune cu scopul reducerii consumului sau obtinerii abstinentei la pacientii care prefera tratamentul cu gabapentin sau care nu tolereaza ori nu sunt responsivi la naltrexona si acamprosate (6).

- de linia a doua, pentru cei la care farmacoterapia de linia intai (acamprosate, disulfiram, naltrexona, topiramate) este contraindicata sau ineficienta (7).

- Pentru pacientii cu sindroame de sevraj usoare, moderate (7, 11), cand riscurile tratamentului cu benzodiazepine depasesc beneficiile (7), la doze mari la fel de eficiente ca lorazepamul (9).

- Pentru profilaxia crizelor convulsive din sevraj, inclusiv la pacienții cu afectare hepatică, tulburări cognitive, afecțiuni pulmonare (BPOC etc.) cu o stare generală precară (11) nu e recomandat în pancreatită (11).
- Tratamentul sevrajului: anumite antiepileptice (carbamazepina, valproat, gabapentin) reprezintă o alternativă, deși nu au demonstrat eficacitate superioară benzodiazepinelor (12).
- Efect pozitiv referitor la abținerea și la reducerea "heavy drinking" (8, 9, 10, 22).

2) Tulburări anxioase

- Tulburarea de panică (TP): - de linia a treia, în special la pacienții cu tulburare de panică refractară (13)
- Tulburarea de panică, tulburări anxioase asociate tulburării afective bipolare (13, 15, 16)
- Tulburarea de anxietate socială: de linia a doua (13, 17, 18).
- Tulburarea de stress post-traumatic (TSPT): poate ameliora simptomele la pacienții cu TSPT rezistentă la tratament (13)

3) Tulburarea afectivă bipolară

- TAB I: - ca adjuvant, de linia a treia - tratament de menținere (15, 19, 21).
 - în combinație/augmentare, nivel de evidență C – episod maniacal cu elemente mixte (20).

9. Efecte secundare:

- În general este bine tolerată, cele mai întâlnite efecte adverse fiind somnolența, amețea, ataxie, fatigabilitate. Acestea sunt de obicei ușoare până la moderate ca intensitate și se remit în două săptămâni de la debut în cursul continuării tratamentului. (5)
- Efecte secundare rezultate în studiile clinice pentru epilepsie și durere neuropată: (1, 2)
 - foarte frecvente ($\geq 1/10$): infecții virale, somnolența, amețea, ataxie, fatigabilitate, febră; - - frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$): pneumonie, infecții respiratorii, infecții urinare, infecții, otită medie, leucopenie, anorexie, creșterea apetitului alimentar, ostilitate, confuzie și labilitate emoțională, depresie, anxietate, nervozitate, tulburări de gândire, convulsii, hiperkinezie, dizartrie, amnezie, tremor, insomnie, cefalee, parestezie, hipoestezie, tulburări de coordonare, nistagmus, reflexe crescute, scăzute sau absente, tulburări de vedere cum sunt ambliopie, diplopie, vertij, hipertensiune arterială, vasodilatație, dispnee, bronșite, faringite, tuse, rinite, varsături, greață, anomalii dentare, gingivită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, constipație, uscăciune oro-faringiană, flatulență, edem facial, purpură - în cele mai multe cazuri a fost descrisă ca echimoze determinate de traumatisme fizice, erupție cutanată tranzitorie, prurit, acnee, artralgie, mialgie, dursalgie, contractii musculare, impotență, edeme periferice, mers anormal, astenie, dureri, stare generală de rău, sindrom cu simptomatologie asemănătoare gripei, leziuni accidentale, fracturi, dermabraziuni. În timpul tratamentului cu gabapentină, au fost raportate cazuri de pancreatită acută, nu este clară relația de cauzalitate cu gabapentina (1, 2).

Contraindicații: Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți (1, 2, 3)

10. Supradoză (1, 2): - simptomele supradozei includ amețeli, diplopie, dizartrie, somnolență, letargie și diaree ușoară, după un tratament de susținere a funcțiilor vitale toți pacienții s-au recuperat complet.

- Toxicitate acuta, amenintatoare de viata nu a fost observata la supradoze de gabapentina de pana la 49 g.

11. Utilizare la grupe de pacienti cu risc crescut (1, 2):

- Insuficienta renala: ajustarea dozelor in functie de Clearance-ul Creatininei
- Utilizarea la pacientii varstnici (cu vârsta peste 65 ani): poate fi necesara ajustarea dozei, din cauza deteriorarii functiei renale consecutive varstei.
- Sarcina: Nu exista date adecvate privind utilizarea gabapentinei la gravide. Gabapentina nu trebuie utilizata in timpul sarcinii, cu exceptia situatiei in care beneficiul matern scontat depaseste clar riscul potential la fat.
- Alaptarea: Gabapentina este eliminata in laptele uman. Deoarece nu se cunosc efectele gabapentinei asupra sugarului alaptat, administrarea acesteia la mamele care alaptează se face cu prudenta. Gabapentina se administrează în timpul alaptarii doar daca beneficiul terapeutic matern depaseste clar riscul potential pentru sugar.

12. Interactiuni medicamentoase sau de alte feluri:

- Gabapentina nu interactioneaza cu izoenzimele citocromului P450 (5)
- Nu au fost observate interactiuni cu alte antiepileptice (fenobarbital, fenitoina, acid valproic sau carbamazepina) (1, 2, 3, 5).
- Tratament concomitent cu morfina: pacientii trebuie atent monitorizati in ceea ce privetse aparitia semnelor de deprimare a SNC, cum este somnolenta, iar doza de morfina sau de gabapentina trebuie scazuta corespunzator (1, 2, 3).
- Administrarea concomitenta de gabapentina si antiacide care contin aluminiu si magneziu, determina scaderea biodisponibilitatii gabapentinei cu pana la 24%. Se recomanda administrarea gabapentinei la aproximativ 2 ore dupa administrarea unui astfel de antiacid (1, 2).
- In cazul determinarii semi-cantitative a proteinelor totale din urina, utilizand testele dipstick, pot fi obtinute rezultate fals pozitive (1, 2).

Referinte:

1. Agentia Nationala a Medicamentului ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman

https://www.anm.ro/_/RCP/RCP_6429_15.05.14.pdf

https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_5721_31.07.13.pdf

https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_4972_28.09.12.pdf

https://www.anm.ro/_/RCP/rcp_3413_29.04.11.pdf

2. European Medicines Agency:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Neurontin_30/WC500009308.pdf

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Neurontin_30/WC500009308.pdf

3. U.S. Food and Drug Administration:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/020235s064_020882s047_021129s046lbl.pdf

4. Stahl Online Prescriber's Guide 6th Edition

https://stahlonline.cambridge.org/prescribers_guide.jsf

5. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th Ed., 2018, McGraw-Hill Education.
6. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Pharmacological Treatment of Patients With Alcohol Use Disorder, American Psychiatric Association Publishing, updated January 2018, <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/clinical-practice-guidelines>
7. The Management of Substance Use Disorders Work Group, VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorders, Version 3.0, 2015, <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/mh/sud/>
8. Michael Soyka, Henry R. Kranzler, Victor Hesselbrock, Siegfried Kasper, Jochen Mutschler, Hans-Jürgen Möller & The WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Substance Use Disorders (2017) Guidelines for biological treatment of substance use and related disorders, part 1: Alcoholism, first revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 18:2, 86-119, DOI: 10.1080/15622975.2016.1246752 <http://dx.doi.org/10.1080/15622975.2016.1246752>
9. Myrick H, Malcolm R, Randall PK, Boyle E, Anton RF, Becker HC, Randall CL. 2009. A double-blind trial of gabapentin versus lorazepam in the treatment of alcohol withdrawal. Alcohol Clin Exp Res. 33:1582–1588.
10. Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. 2014. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. JAMA Inter Med. 174:70–77.
11. S3-Leitlinie “Screening, Diagnose und Behandlung alkoholbezogener Störungen”, AWMF, DGPPN, DG-SUCHT, Stand: 28.02.2016, <https://www.dgppn.de/leitlinien-publikationen/leitlinien.html>
12. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement, Recommandation de bonne pratique, Société Française d'Alcoologie – SFA, Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie, European Federation of Addiction Societies, Alcoologie et Addictologie . 2015 ; 37 (1) : 5-84, sفالcoologie.asso.fr anpaa.asso.fr eufas.net
13. Katzman M.A. et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1 <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/S1/S1>
14. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Panic Disorder, 2009, <https://psychiatryonline.org/guidelines>
15. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder, Bipolar Disorders. 2018;1–74.
16. Grunze et al., The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154–219, The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 154–219.
17. Bandelow B. et al., Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive– compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care, International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2012; 16: 77–84.
18. Bandelow B. et al., World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision, The World Journal of Biological Psychiatry, 2008; 9(4): 248-312.

19. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2007, *Bipolar Disorders* 2006; 8: 721–739.
20. Heinz Grunze, Eduard Vieta, Guy M. Goodwin, Charles Bowden, Rasmus W. Licht, Jean-Michel Azorin, Lakshmi Yatham, Sergey Mosolov, Hans-Jürgen Möller, Siegfried Kasper & on behalf of the Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic (2017): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder, *The World Journal of Biological Psychiatry*.
21. *The bipolar book :history, neurobiology, and treatment*, edited by Ayşegül Yildiz, Pedro Ruiz, and Charles B. Nemeroff, Oxford University Press 2015.
22. Barbara J. Mason, Susan Quello & Farhad Shadan (2017) Gabapentin for the treatment of alcohol use disorder, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27:1,113-124, DOI:[10.1080/13543784.2018.1417383](https://doi.org/10.1080/13543784.2018.1417383)