

LAMOTRIGINA - propunere protocol

1. Denumire stiintifica:

Lamotriginum

2. Clasa de medicamente de care apartine:

Antiepileptice (ATC: N03AX09)

3. Forme farmaceutice (1):

Comprimate 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg lamotrigina

Comprimate masticabile/dispersabile 2 mg, 5 mg lamotrigina

4. Profil farmacologic (10, 24, 25):

- inhibitor/modulator al canalelor de sodiu voltaj dependente.
- blocant al canalelor de calciu
- antagonist slab al receptorilor 5HT3

5. Farmacocinetica (24, 25):

- absorbita complet din tractul gastro-intestinal
- metabolizata hepatic prin glucuronoconjugare, nu interfereaza cu CYP 450
- timp de injumatatire: 24-30 ore după o singura administrare; fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul reduc $t_{1/2}$ și concentratia plasmatica a lamotriginei; valproatul crește concentratia plasmatica a lamotriginei iar adaugarea lamotriginei scade concentratia de valproat .

6. Mecanism de acțiune (24, 25):

- blochează propagarea potentialelor de acțiune; stabilizeaza membrana neuronală; scade eliberarea de neurotransmitatori, descarcările focale și raspandirea crizei
- scade eliberarea de neurotransmitatori, scade depolarizarea lenta și descarcările varf-unda
- inhiba eliberarea de glutamat si aspartat

7. Indicatii principale:

- Tulburarea afectiva bipolară tip I: in tratamentul de intretinere, predominant prin prevenirea episoadelor depresive (ANMDM, EMA; FDA), in monoterapie sau in combinatie (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

8. Alte indicatii:

- Tulburarea afectiva bipolară tip I: - episodul depresiv, monoterapie și adjuvant, linia întâi. (4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19)
- Tulburarea afectiva bipolară tip II: - episodul depresiv, monoterapie, linia a doua. (4, 5, 6, 11)
 - tratament de întreținere, monoterapie, linia întâi (4, 5, 6, 10)
- Schizofrenie: adjuvant la tratamentul antipsihotic pentru anumite grupe de pacienți (augmentarea tratamentului cu clozapină, simptome negative, simptome afective) (14, 15, 16).
- Tulburarea de stres posttraumatic: linia a treia (20, 21, 22).
- Tulburare de personalitate Borderline (23).

Dozare (1):

- În tulburarea afectiva bipolară, în monoterapie: primele 2 săptămâni se administrează 25mg/zi, din a treia săptămână se crește la 50mg/zi, în săptămână 5 se crește la 100mg/zi, în săptămână a 6-a se poate crește la 200mg/zi, doza țintă uzuală fiind de 200mg/zi. Dozele utilizate în studiile clinice s-au situat în intervalul 100-400 mg/zi.
- În tulburarea afectiva bipolară, asociat cu Valproat: primele 2 săptămâni se administrează 25mg la 2 zile, în săptămână a treia se crește la 25mg/zi, în săptămână a 5-a se crește la 50mg/zi, în săptămână a șasea la 100mg/zi, doza țintă uzuală pentru răspunsul optim fiind 100mg/zi. În funcție de răspunsul clinic poate fi folosită doza maximă de 200 mg/zi.
- În tulburarea afectiva bipolară, asociat cu antiepileptice din clasa inductorilor enzimatici: primele 2 săptămâni se administrează 50mg/zi (o dată pe zi); în a 3^a și a 4^a săptămână se administrează 100mg/zi, în săptămână a 5^a doza de 200mg/zi, în săptămână a 6^a doza de 300mg/zi, doza țintă uzuală este 400 mg/zi în săptămâna 7a (în 2 prize zilnice).

9. Efecte secundare (25, 26):

- cele mai întâlnite: amețea, ataxie, vedere incetosată sau dublă, greață, vomă, rash când este asociată cu alte antiepileptice. Au fost raportate câteva cazuri de sindrom Stevens-Johnson și de coagulare intravasculară diseminată (25).
- frecvente și foarte frecvente: vedere incetosată, agresivitate, agitație, artralgie, ataxie, diaree, vedere dublă, ameteți, gura uscată, cefalee, insomnie, greață, nistagmus, rash, tremor, vomă (26).

10. Supradoza (1, 3):

- au fost raportate decese.
- simptome ca nistagmus, ataxie, alterarea stării de conștiență și comă.

11. Utilizare la grupe de pacienti cu risc crescut:

- insuficiența renală: precauție în cazul administrării la pacienții cu insuficiență renală, la pacienții cu insuficiență renală semnificativă pot fi eficiente doze de întreținere scăzute (1, 26).
- insuficiența hepatică: dozele de creștere și întreținere trebuie să fie reduse cu aproximativ 50% la pacienții cu insuficiență hepatică moderată, cu 75% la pacienții cu insuficiență hepatică severă (1, 26).
- vârstnici (peste 65 de ani) Nu este necesară ajustarea dozei față de schema recomandată. Farmacocinetica lamotriginei la acest grup de vârstă nu diferă semnificativ față de populația de adulți non-vârstnici (1).
- sarcina: categorie de risc C (4). Dacă este considerată necesară terapia cu Lamotrix în timpul sarcinii, este recomandată cea mai mică doză terapeutică posibilă (1).
- alăptare: - categorie de risc L2 ("safer") (4). Prezent în laptele matern (1, 26). Beneficiile potențiale ale alăptării trebuie cântărite în raport cu riscul potențial de apariție a reacțiilor adverse la copil (1).

12. Interacțiuni medicamentoase sau de alte tipuri (26):

- antiepileptice: concentrația plasmatică a lamotriginei este redusă de carbamazepină, concentrația plasmatică a unui metabolit activ al carbamazepinei poate fi crescută; concentrația plasmatică a lamotriginei este redusă de fenitoină, fenobarbital, primidonă; concentrația plasmatică a lamotriginei este crescută de valproatul de sodiu și acidul valproic (risc crescut de toxicitate – reducerea dozei de lamotrigina).
- estrogeni, progesteron: concentrația plasmatică a lamotriginei este redusă de estrogeni – a se lua în considerare creșterea dozei de lamotrigina; progesteron – concentrația plasmatică a lamotriginei posibil crescută de desogestrel.

Referințe:

1. ANMDM - Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman

https://www.anm.ro/_/_RCP/RCP_6595_28.06.06.pdf

2. EMA – European Medicines Agency

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Lamictal/human_referral_000037.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

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

Lamictal_30/WC500008798.pdf

3. U.S. Food and Drug Administration

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/020241s053,020764s046,022251s017lbl.pdf

4. 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.

5. Yatham et al., Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013, *Bipolar Disorders* 2013; 15: 1–44.

6. 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.

7. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, Second Edition, 2002.

8. Hirschfeld RMA: Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Arlington, VA: American Psychiatric Association. Available online at http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/prac_guide.cfm

9. Grunze et al., 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.

10. Goodwin et al., BAP Guidelines, Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(6) 495–553.

11. Malhi et al., Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.

12. German Society for Bipolar Disorders, German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neurology, DGBS e.V. and DGPPN e.V.: S3 guideline for the diagnosis and treatment of bipolar disorders. Long Version 1.0, May 2012/ DGBS e.V. und DGPPN e.V.: S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion 1.0, Mai 2012.

13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Bipolar affective disorder A national clinical guideline, May 2005, www.sign.ac.uk.

14. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of schizophrenia, A national clinical guideline, March 2013, www.sign.ac.uk.

15. German society for psychiatry and psychotherapy, Psychosomatics and Neurology/DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde S3 Treatment Guideline Schizophrenia (2006)/ S3-Behandlungsleitlinie Schizophrenie (2006).

16. Haute Autorité de santé, GUIDE - AFFECTION DE LONGUE DURÉE , SCHIZOPHRÉNIES Juin 2007, www.has-sante.fr

17. Fountoulakis K.N. et al., The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines , International Journal of Neuropsychopharmacology (2017) 20(2): 180–195.
18. Grunze et al., The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression, The World Journal of Biological Psychiatry, 2010; 11: 81–109.
19. NICE – National Institute for Health and Care Excellence, Bipolar disorder: assessment and management, Clinical guideline Published: 24 September 2014 nice.org.uk/guidance/cg185
20. Katzman et al., Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders, BMC Psychiatry 2014, 14(Suppl 1):S1.
21. Bandelow 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.
22. American Psychiatric Association, Practice Guideline for the Treatment of Patients With Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder, 2004.
23. National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council; 2012.
- 24 . Stahl SM, Stahl Online, The Prescribers Guide 6th ed.
25. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13th Ed., 2018, McGraw-Hill Education.
26. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society, British National Formulary 73 March 2017, Royal Pharmaceutical Society, BMJ Group.