

Lamotrigine

Synoniemen

Lamictal

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Laatst bijgewerkt:

vrijdag 19 mei 2017 17:42:00

Geldt voor: volwassenen en kinderen \geq 2 jaar

Indicatiegebied: epilepsie, bipolaire stoornis

Monstermateriaal: stolbloed, bepaling in serum

Afnametijdstip: vlak voor de gift (dalspiegel)

Bewaarcondities: 2 weken in koelkast (2 – 8 °C), 2 maanden in vriezer (-20 °C)

Transport: bewaring enkele uren buiten de koelkast heeft een verwaarloosbare invloed op de stabiliteit [1]

Interpretatie: epilepsie, therapeutisch: 2,5 – 15 mg/l [2,3]
bipolaire stoornis, therapeutisch: 5 – 11 mg/l [46,47]
toxisch > 20 mg/l [2]

Inleiding

Lamotrigine is geregistreerd voor [4]:

Volwassenen van 18 jaar en ouder:

- Preventie van depressieve episodes bij patiënten met een bipolaire I aandoening die voornamelijk depressieve episodes ervaren

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder:

- Adjuvante of monotherapie behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische epilepsie
- Epilepsie geassocieerd met het Syndroom van Lennox-Gastaut. Lamotrigine wordt gegeven als adjuvante behandeling maar mag ook het initiële antiepilepticum zijn bij het Syndroom van Lennox-Gastaut

Kinderen en adolescenten van 2 tot en met 12 jaar oud:

- Adjuvante behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische aanvallen en epilepsie geassocieerd met Lennox-Gastaut syndroom
- Monotherapie bij typische absence epilepsie

Het is niet geregistreerd voor, maar wordt ook toegepast bij de behandeling van juveniele myoclonus epilepsie, epileptische aanvallen uitgelokt door visuele prikkels (middel van tweede keus), syndroom van West (middel van tweede keus), posttraumatische stressstoornis (CBO), diabetische polyneuropathie (indien carbamazepine, fenytoïne en gabapentine niet effectief zijn) en hiv-gerelateerde polyneuropathie (CBO). [5]

Doseringsrichtlijnen

De dosering lamotrigine is afhankelijk van de indicatie en het gebruik van co-medicatie (remmers of inductoren van de glucuronidering van lamotrigine). Lamotrigine wordt insluipend gedoseerd vanwege het risico op ernstige huidafwijkingen (waaronder het Steven-Johnson syndroom). Bij volwassenen wordt lamotrigine doorgaans toegepast in doseringen van 25 – 200 mg/dag, verdeeld over 1 – 2 giften. De maximale dagdosis bedraagt

500 mg/dag, bij gebruik van enzyminductoren (vb. carbamazepine, fenytoïne) bedraagt de maximale dosis 700 mg/dag. [5] De dosering voor kinderen is afhankelijk van het lichaamsgewicht. Zie tabel 1 en 2 voor specifieke doseringsrichtlijnen.

Therapeutic Drug Monitoring

Een duidelijke relatie tussen de plasmaconcentratie en het effect en de bijwerkingen van lamotrigine ontbreekt [6,7,40,43,45]. TDM kan zinvol zijn vanwege een de grote inter-individuele variatie in de dosis-serumconcentratie en de sterke veranderingen in serumconcentratie bij gebruik van interacterende co-medicatie (remmers of inductoren van de lamotrigine glucuronidering). [12, 40,43,45,54,57] Tevens kan TDM worden ingezet bij vermoeden op toxiciteit en therapieontrouw.

TDM wordt wél sterk aanbevolen bij lamotriginegebruik tijdens de zwangerschap aangezien lamotrigineplasma'spiegels tijdens de zwangerschap sterk kunnen dalen met een mogelijk risico op het verlies van de controle op de aanvallen [54,57].

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Spiegels worden afgenomen als dalspiegels.

Spiegels zijn zinvol vanaf 1 à 2 weken na aanvang van de therapie. Lamotrigine induceert zijn eigen metabolisme. De auto-inductie stabiliseert zich binnen twee weken na herhaaldelijke toediening (als monotherapie). Zie ook achtergrondinformatie [13].

Als matrix wordt doorgaans serum gebruikt, maar meten in speeksel is ook mogelijk [45,52].

Interpretatie resultaten

Morris et al (1998) suggereren dat het referentiebereik voor lamotrigine serumconcentraties 3–14 mg/l zou zijn bij patiënten met refractaire epilepsie. [3] In hun studie was de mediane lamotrigine concentratie 8 mg/l (bereik: 2-15 mg/l) in "responders" (patiënten met >50% aanvalsreductie), vergeleken met 16 mg/l (bereik: 8-19 mg/l) in patiënten met bijwerkingen.

Fröscher et al (2002) rapporteren een mediane concentratie van 3,6 mg/l (bereik: 1,3-7,1 mg/l) voor responders en een gemiddelde concentratie van 14 mg/l bij patiënten met bijwerkingen. Bij serumconcentraties in het bereik van 5-13 mg/l neemt de frequentie van bijwerkingen slechts langzaam toe bij stijgende lamotrigine concentraties, terwijl er een steile toename van bijwerkingen was boven 13-14 mg/l. Dit suggereert een referentiebereik van 1-13 mg/l [2].

Hirsch et al. (2004) rapporteren een correlatie tussen concentratie en verdraagzaamheid, onafhankelijk van het gebruik van andere anti-epileptica (AE). Bijwerkingen die een dosisverlaging noodzakelijk maakten waren zeldzaam bij lamotrigine concentraties onder 10 mg/l. Dit suggereert een initieel referentiebereik van 1,5 – 10 mg/l. Dalconcentraties tot 20 mg/l werden vaak getolereerd met een additioneel effect bij patiënten met refractaire epilepsie. Bij plasmaconcentraties >20 mg/ml ondervond 50% van de patiënten neurologische en gastro-intestinale bijwerkingen [8].

Een retrospectieve observationele studie van Naik et al. (2015) bekeek de TDM uitkomsten van 706 monsters (afkomstig 493 epilepsiepatiënten behandeld met lamotrigine) en toetsten of de gevonden concentratie binnen een gestelde therapeutische range van 3-14 mg/l lag: 72% viel binnen deze range. In 24% werd een lagere concentratie gevonden, in 4% een hogere concentratie [44].

Echter, in de meeste studies is er een aanzienlijke overlap in serumconcentraties tussen responders en nonresponders of tussen patiënten met of zonder bijwerkingen [6;9-11]. Bij patiënten met epilepsie die behandeld worden met therapeutische doses zijn meestal serumconcentraties lamotrigine in de orde van 2,5-15 mg/l gerapporteerd. [40]

Mogelijk kunnen voor de indicatie bipolaire stoornissen lagere referentiewaarden aangehouden worden. Katayama et al. (2014) suggereren dat het referentiebereik voor lamotrigine serumconcentraties 5–11 mg/l zou zijn bij patiënten met een stemmingsstoornis [46]. Unholzer et al. (2015) rapporteren een serumconcentratie tussen de 0,2 – 11,9 mg/ml (gemiddeld $3,3 \pm 2,6$ mg/l) bij responders (CGI-I score ≤ 3) [47].

Bij zwangere vrouwen die worden behandeld met lamotrigine wordt gestreefd naar een zo laag mogelijk effectieve spiegel. Door fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap kan de klaring van lamotrigine met factor 2-3 toenemen. [15-18;51] De mate waarin zwangerschap de farmacokinetiek van lamotrigine beïnvloedt is onvoorspelbaar door een grote mate van individuele variatie. Het verdient daarom de aanbeveling lamotriginespiegels vóór, tijdens en na de zwangerschap te volgen [54,57]. Een daling van de lamotriginespiegel onder 65% van de waarde van de spiegel voor de zwangerschap is een significante voorspeller voor een toename van de aanvalsfrequentie [18]. Gesuggereerd wordt om de vrouw vóór de zwangerschap in te stellen op een zo mogelijk effectieve dosis (het risico op foetale afwijkingen neemt toe bij doseringen > 300mg/dag [55]). De bijbehorende serumspiegel kan worden gebruikt als uitgangswaarde voor dosisaanpassingen tijdens en na de zwangerschap. Geadviseerd wordt om tijdens de zwangerschap maandelijks een spiegel te bepalen. Bij een daling van de spiegel kan een dosisverhoging worden overwogen (met 20-25%). [54] Na de bevalling keert de lamotrigine klaring meestal binnen twee weken weer terug naar de situatie voor de zwangerschap [15,16]. Controleer daarom ook postpartum, met name de eerste ook postpartum, met name de eerste twee weken, en pas de dosering zo nodig aan. [54]

Toxiciteit

De meest voorkomende bijwerkingen van lamotrigine zijn hoofdpijn (>10%) en uitslag bij start van de therapie (10%). Ook worden frequent gemeld (1-10%) vermoeidheid, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, tremor, agressie, geïrriteerdheid, misselijkheid, braken, diarree, droge mond, pijn, gewrichtspijn en rugpijn. [4,5] Sterke toename van de bijwerkingen is gezien bij serumconcentraties > 15 mg/l. [3,7]

Symptomen van overdosering zijn nystagmus, ataxie, ECG-veranderingen zoals verbreding van het QRS-complex en verlenging van het PR-interval, verminderd bewustzijn en coma. [5] Er is geen ervaring met hemodialyse bij overdosering, bij nierfunctiestoornis wordt met hemodialysegedurende 4 uur 20% van de in het lichaam aanwezige lamotrigine verwijderd. [4]

Achtergrondinformatie

Farmacokinetiek

Lamotrigine wordt snel en volledig uit het maag-darmstelsel geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid bedraagt 98% [5]. De T_{max} wordt na 2,5 uur bereikt. [5] Daarna zou lamotrigine een enterohepatische kringloop ondergaan. Een tweede piekconcentratie is beschreven na 4-6 uur [50]. Steady-state serumconcentraties nemen lineair toe met de dosis [3,6]. Het geneesmiddel wordt voor 55% gebonden aan serum-eiwitten en het V_d is 1,2 L/kg.

Lamotrigine wordt uitgebreid gemetaboliseerd tot een inactieve glucuronidemetabooliet. De halfwaardetijd is initieel 33 uur, maar neemt na enkele dagen met 20-25% af als gevolg van auto-inductie [5,45]. Het auto-inductief fenomeen is volledig na 2 weken, met een 17% reductie van de lamotrigine serumconcentraties [13]. De lamotrigine klaring is hoger bij kinderen dan bij volwassenen [6;14] en matig verminderd bij ouderen [14]. De klaring tijdens de zwangerschap kan tot 300% verhoogd zijn [15-18]. Door fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap wordt de glucuronidering van lamotrigine geïnduceerd (vermoedelijk veroorzaakt door een toename van het verdelingsvolume en/of een verhoogde expressie van UGT door verhoogde aanwezigheid van hormonen) [51]. Bij patiënten met chronische nierfunctiestoornis bedraagt de halfwaardetijd ong. 36 uur. Bij ernstige levercirrose (Child-Pugh B) is de gemiddelde halfwaardetijd 65 uur, bij ernstige levercirrose met ascites (Child-Pugh C) is dit 90 uur. [58]

Farmacogenetica

L48V polymorfisme van UGT1A4 lijkt de lamotrigine serumconcentratie te verlagen. De serumconcentratie van patiënten, met lamotrigine monotherapie, en met het L48V polymorfisme was 52% lager dan patiënten met het wild type allel [56].

Interacties

Afname lamotrigine:

De halfwaardetijd van lamotrigine wordt substantieel korter (8-20 uur) in patiënten die enzyminducerende anti-epileptica gebruiken, waaronder carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en oxcarbazepine [20-22]. Een verlagend effect van oxcarbazepine op de lamotrigine serumconcentraties is echter niet in alle studies bevestigd [19].

Estradiol bevattende anticonceptiva kunnen de serumconcentratie van lamotrigine met 50% verlagen [23,24], en bij vrouwen die anticonceptiva gebruiken resulteert deze interactie in fluctuerende steady-state concentraties gedurende dagen van hormoongebruik vergeleken met een pilvrij interval [25]. Combinatie met oestrogeenbevattende anticonceptiva met een pilvrije periode wordt daarom ontraden. Opvallend is dat dit verlagende effect van oestrogeen bevattende anticonceptiva niet lijkt op te treden bij vrouwen die valproaat gebruiken [26].

Rifampicine, ritonavir, lopinavir en paracetamol kunnen het metabolisme versnellen [27-29].

Ook roken lijkt geassocieerd met lagere lamotrigine plasmaspiegels [53].

Toename lamotrigine:

Lamotrigine metabolisme wordt geïnhibeerd door valproaat. [12,30] De halfwaardetijd van lamotrigine wordt daardoor verlengd (gemiddeld 60 uur) [31,32]. De toename van de klaring tijdens de zwangerschap wordt verzwakt bij vrouwen die valproaat als co-medicatie gebruiken [26]. Bij patiënten die een combinatie van een enzyminducerend AE en valproaat gebruiken komt de halfwaardetijd van lamotrigine overeen met de halfwaardetijd van lamotrigine bij patiënten op monotherapie. De interactie van lamotrigine met valproaat is bijzonder belangrijk en onderstreept de noodzaak tot het gebruik van zowel lagere doses als een langzamer titreren om het risico op ernstige huidafwijkingen te minimaliseren [33]. Bij toevoeging van valproaat aan lamotrigine wordt aanbevolen de lamotrigine dosering met 25-50% te verlagen en vervolgens op geleide van de lamotrigine concentratie bij te stellen.

Sertraline verhoogt de serum lamotrigine concentratie, waarschijnlijk door inhibitie van de glucuronidering [34].

PK parameters

	F (%)	Cl (L/uur/kg)	Vd (L/kg)	$t_{1/2,\beta}$ (uur)	% eiwit	T_{max} (uur)	Ref.
Kinderen (>2 jr)		0,038 ± 0,016	1,5 ± 0,51	32			[35]
i.c.m. carbamazepine/ fenytoïne				7			
i.c.m. valproaat				45-50			
Volwassenen	98	0,021-0,035	1,28-1,36	15-35	55	2,5	[36-39]
i.c.m. carbamazepine/ fenytoïne		0,044-0,084		13,5			[40]

i.c.m. valproaat		0,010		37,4-74,3		[37;41]
------------------	--	-------	--	-----------	--	---------

Populatiemodellen

	F	Vd	Cl	K _{elim} (uur ⁻¹)	K _a (uur ⁻¹)	Ref.	Literatuur
Kinderen (>2 jr)	1	1,5 ± 0,51 L/kg	1,5 ± 0,51			[35]	1. Meyler M, Kelly MT, Smyth MR. New method for the determination of four antiepileptic drugs in human plasma by high performance liquid chromatography. <i>Chromatographia</i> 1993; 36:27-32.
Volwassenen	1	78,1 ± 5,1 L	2,14 ± 0,81 l/uur		3,57	[42]	2. Froscher W, Keller F, Vogt H, Kramer G. Prospective study on concentration-efficacy and concentration-toxicity: correlations with lamotrigine serum levels. <i>Epileptic.Disord.</i> 2002; 4:49-56.
		77,4 L (32,1%)	2,28 l/uur (33,6%)		3,18	[13]	

3. Morris RG, Black AB, Harris AL, Batty AB, Sallustio BC. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1998; 46:547-551.
4. Anonymus. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) Lamotrigine Dispers. 28-8-2008. CBG-MEB. Ref Type: Report
5. Anonymus. Monografie lamotrigine. Informatorium Medicamentorum 2015. 2015. Ref Type: Electronic Citation
6. Bartoli A, Guerrini R, Belmonte A, Alessandri MG, Gatti G, Perucca E. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: a prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther.Drug Monit.* 1997; 19:252-260.
7. Besag FM, Berry DJ, Pool F, Newbery JE, Subel B. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* 1998; 39:183-187.
8. Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y et al. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* 2004; 63:1022-1026.
9. Kilpatrick ES, Forrest G, Brodie MJ. Concentration-effect and concentration-toxicity relations with lamotrigine: a prospective study. *Epilepsia* 1996; 37:534-538.
10. Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin.Pharmacokinet.* 2000; 38:191-204.
11. Tomson T, Johannessen SI. Therapeutic monitoring of the new antiepileptic drugs. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2000; 55:697-705.
12. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther.Drug Monit.* 1996; 18:523-531.
13. Hussein Z, Posner J. Population pharmacokinetics of lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy: retrospective analysis of routine monitoring data. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1997; 43:457-465.
14. Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin.Pharmacokinet.* 2006; 45:351-363.
15. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia* 2000; 41:709-713.
16. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59:251-255.
17. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology* 2004; 62:292-295.
18. Pennell PB, Peng L, Newport DJ et al. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008; 70:2130-2136.
19. Theis JG, Sidhu J, Palmer J, Job S, Bullman J, Ascher J. Lack of pharmacokinetic interaction between oxcarbazepine and lamotrigine. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30:2269-2274.
20. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther.Drug Monit.* 1999; 21:175-181.
21. Besag FM, Berry DJ, Pool F. Methsuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction. *Epilepsia* 2000; 41:624-627.
22. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS.Drugs* 2001; 15:137-163.
23. Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61:570-571.
24. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48:484-489.
25. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2006; 61:191-199.

26. Tomson T, Luef G, Sabers A, Pittschieler S, Ohman I. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* 2006; 67:1297-1299.
27. Depot M, Powell JR, Messenheimer JA, Jr., Cloutier G, Dalton MJ. Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of lamotrigine. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1990; 48:346-355.
28. Ebert U, Thong NQ, Oertel R, Kirch W. Effects of rifampicin and cimetidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of lamotrigine in healthy subjects. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 2000; 56:299-304.
29. van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJM et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* 2006; 80:159-168.
30. Battino D, Croci D, Granata T, Mamoli D, Messina S, Perucca E. Single-dose pharmacokinetics of lamotrigine in children: influence of age and antiepileptic comedication. *Ther.Drug Monit.* 2001; 23:217-222.
31. Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert.Opin.Drug Metab Toxicol.* 2006; 2:1009-1018.
32. Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin.Pharmacokinet.* 1993; 25:433-443.
33. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50:691-713.
34. Kaufman KR, Gerner R. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. *Seizure* 1998; 7:163-165.
35. Chen C, Casale EJ, Duncan B, Culverhouse EH, Gilman J. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy* 1999; 19:437-441.
36. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1987; 42:535-541.
37. Yuen AW, Land G, Weatherley BC, Peck AW. Sodium valproate acutely inhibits lamotrigine metabolism. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1992; 33:511-513.
38. Fillastre JP, Taburet AM, Fialaire A, Etienne I, Bidault R, Singlas E. Pharmacokinetics of lamotrigine in patients with renal impairment: influence of haemodialysis. *Drugs Exp.Clin.Res.* 1993; 19:25-32.
39. Wootton R, Soul-Lawton J, Rolan PE, Sheung CT, Cooper JD, Posner J. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 1997; 43:23-27.
40. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD et al. Antiepileptic drugs - Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49:1239-1276.
41. Anderson GD, Yau MK, Gidal BE et al. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin.Pharmacol.Ther.* 1996; 60:145-156.
42. Chan V, Morris RG, Ilett KF, Tett SE. Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther.Drug Monit.* 2001; 23:630-635.
43. Chong E, Dupuis LL. Therapeutic drug monitoring of lamotrigine. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 917-20.
44. Naik GS, Kodagali R, Mathew BS, Thomas M, Prabha R, Mathew V, Fleming DH. Therapeutic drug monitoring of levetiracetam and lamotrigine: is there a need? *Ther.Drug Monit.* 2015; 37:437-444.
45. Krasowski MD. Therapeutic drug monitoring of the newer anti-epilepsy medications. *Pharmaceuticals.* 2010; 3:1909-1935.
46. Katayama Y, Terao T, Kamei K, Hatano K, Makino M, Mizokami Y, Kodama K, Itoh H. Therapeutic window of lamotrigine for mood disorders: a naturalistic retrospective study. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47:111-114.
47. Unholzer S, Haen E. Retrospective analysis of therapeutic drug monitoring data for treatment of bipolar disorder with lamotrigine. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48:211-214.
48. Castanares-Zapatero D, Wittebole X, Huberlant V, Morunglav M, Hantson P. Lipid emulsion as rescue therapy in lamotrigine overdose. *J.Emerg.Med.* 2012; 42(1):48-51.
49. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB, Weinberg GL, Henretig FM. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine. *Ann Emerg Med.* 2008;51:412-415.
50. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol* 1997;12(1):S10-S15.
51. Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49(6):1075-1080.
52. Patsalos PN, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs by use of saliva. *Ther Drug Monit* 2013;35:4-29.
53. Reinsberger C, Dorn T, Kramer G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. *Seizure* 2008;17:651-653.
54. Sabers A. Algorithm for lamotrigine dose adjustment before, during, and after pregnancy. *Acta Neurol Scand* 2012;126:e1-e4.

55. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011; 10: 609–17.
56. Gulcebia MI, Ozkaynakcya A, Gorena MZ, Akera RG, Ozkarab C, Onata FY. The relationship between UGT1A4 polymorphism and serum concentration of lamotrigine in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 2011;95:1-8.
57. Pirie DAJ, Al Wattar BH, Pirie AM, Houston V, Siddiqua A, Doug M, Bagary M, Greenhill L, Khan KS, McCorry D, Thangaratinam S. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;172:26-31.
58. Marcellin P, de Bony F, Garret C, Altman C, Boige V, Castelnau C, Laurent-Puig P, Trinchet JC, Rolan P, Chen C, Mamet JP and Bidault R. Influence of cirrhosis on lamotrigine pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol.* 2001 May; 51(5): 410–414.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: D. Mangnus, ziekenhuisapotheker in opleiding en A.J. Wilhelm, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, augustus 2008.

Revisie door G.H.M. Ponjee, ziekenhuisapotheker in opleiding en J.J.G. van den Heuvel, ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, oktober 2015.

Bijlage

-

Revisie

-