

NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Odlukom Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta od 24.03.2016. godine imenovana je komisija u sastavu:

1. dr sc. Branislava Miljković – mentor rada, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
2. dr sc. Žarko Martinović – redovni profesor u penziji, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za mentalno zadržavlje
3. dr sc. Katarina Vučićević - docent, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
4. dr sc. Sandra Vezmar Kovačević – vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet
5. dr sc. Milica Prostran - redovni profesor, Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet

za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije, kandidata Branke Brzaković, mr sc farm. spec, zaposlene u Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije, pod nazivom:

Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije

Članovi Komisije su pregledali priloženu disertaciju i podnose Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Sadržaj doktorske disertacije

Doktorska disertacija Branke Brzaković, pod nazivom: "Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije", napisana je na 129 strana kroz šest celina koje obuhvataju (1) Uvod, (2) Ciljeve istraživanja, (3) Metodologiju ispitivanja, (4) Diskusiju, (5) Zaključke i (6) Literaturu. Tekst je napisan jasnim i preglednim stilom i obuhvata 46 tabela, 11 grafičkih prikaza, kao i 187 literaturnih navoda.

U **Uvodu** je dat pregled trenutnih naučnih saznanja o upotrebi lamotrigina u lečenju epilepsije, njegovoj kliničkoj farmakokinetici, farmakokinetičkoj varijabilnosti i interakcijama sa drugim antiepileptičkim lekovima, sa posebnim akcentom na populaciju dece i adolescenata. Razmotreno je standardno praćenje lamotrigina u terapiji i primena populacionog pristupa u ispitivanju faktora farmakokinetičke varijabilnosti.

U okviru **Ciljeva istraživanja** navedeni su ciljevi istraživanja, koji se odnose na identifikaciju i kvantifikaciju faktora farmakokinetičke interindividualne varijabilnosti lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji sa karbamazepinom i valproinskom kiselinom, građenje i validaciju populacionog farmakokinetičkog modela lamotrigina, kao i na utvrđivanje značaja populacione farmakokinetičke analize kao podrške standardnom praćenju lamotrigina u terapiji.

U delu **Metodologija ispitivanja** prikazani su dizajn ispitivanja, pacijenti i protokol studije, kao i metode koje su korišćene: bioanalitičke metode za merenje koncentracija lamotrigina, i metode za farmakokinetičku i statističku analizu podataka.

U ispitivanju su korišćeni rezultati standardnog praćenja lamotrigina kod pacijenata sa epilepsijom koji su lečeni u Institutu za mentalno zdravlje u Beogradu, na Odeljenju za epilepsije i kliničku neurofiziologiju, za šta je Etički odbor Instituta za mentalno zdravlje dao saglasnost (broj 30/54). Ispitivanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom i njenim amandmanima i prema načelima Dobre kliničke prakse (*Good Clinical Practice, GCP*).

Za izračunavanje farmakokinetičkih parametara korišćen je kompjuterski program WinNonlin (verzija 5.2; *Pharsight Corporation*, Mountain View, CA, SAD). Višestruka regresiona analiza je upotrebljena za identifikaciju i kvantifikovanje faktora koji utiču na farmakokinetiku lamotrigine korišćenjem softvera SPSS® (verzija 17.0; *SPSS Inc.*, Chicago, IL, SAD). U drugom

delu istraživanja, za nelinearno modelovanje farmakokinetičkih podataka korišćen je softver *NONMEM*[®] (verzija 7.2; *Icon Development Solutions*, Ellicott City, MD, SAD).

Rezultati i diskusija sprovedenog ispitivanja odnose se na dva dela istraživanja: ispitivanje farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina, i građenje i validaciju populacionog farmakokinetičkog modela lamotrigina.

U prvom delu istraživanja, ispitivan je uticaj sledećih faktora: starost pacijenta, telesna masa, pol i koterapija na farmakokinetiku lamotrigina u grupi od 65 pacijenata koji su ispunili uslove za uključivanje u studiju. Uticaj faktora varijabilnosti na oralni klirens lamotrigina, prikazan je u vidu finalnog modela, koji sumira uticaj godina pacijenta i primenjene komedikacije.

U drugom delu istraživanja, razvijen je i validiran populacioni model lamotrigina koji daje kvantitativne uticaje faktora pacijenata i terapije na oralni klirens lamotrigina u ispitivanoj populaciji od 53 pacijenta sa 70 izmerenih koncentracija leka. Deo varijabilnosti lamotrigina može se opisati koterapijom sa karbamazepinom i/ili valproinskom kiselinom, kao i telesnom masom pacijenta.

Na kraju disertacije, dati su **Zaključci** koji proizilaze iz rezultata istraživanja i njihove analize.

B. Opis postignutih rezultata

U sprovedenom prvom delu istraživanja uočen je značajan uticaj induktora (karbamazepin) i inhibitora glukuronidacije (valproinska kiselina) na farmakokinetiku lamotrigina. Finalni model, koji je rezultat ispitivanja faktora varijabilnosti lamotrigina upotrebom višestruke regresione analize, može se koristiti za predviđanje uticaja komedikacije na parametre eliminacije lamotrigina. Primenjena doza karbamazepina imala je u ovom ispitivanju najveći uticaj na vrednosti farmakokinetičkih parametara lamotrigina: ravnotežne koncentracije, oralnog klirensa i površine ispod krive u stanju ravnoteže.

U pogledu rezultata ispitivanja uticaja uzrasta na farmakokinetičku varijabilnost lamotrigina, dobijene su slične vrednosti koncentracija kod dece i odraslih, ali su godine pacijenta imale uticaja i na oralni klirens i na površinu ispod krive u stanju ravnoteže. Na osnovu ovih rezultata očekuje se da će deca metabolizovati lamotrigin brže nego odrasli. S druge strane, dobijeni rezultati su pokazali da je uticaj induktora enzima izraženiji kod starijih u odnosu na mlađu decu, kod kojih su doze induktora metaboličkih enzima, izražene po kg telesne mase, bile niže, što govori u prilog hipotezi da indukcija enzima, uključenih u metabolizam lamotrigina, pokazuje

doznu zavisnost. Telesna masa, kao faktor varijabilnosti koga je teško u potpunosti posmatrati odvojeno od uzrasta, imala je uticaja na varijabilnost lamotrigina, ali statistička značajnost nije dostignuta u dobijenom modelu.

U ispitivanju nije dobijen statistički značajan uticaj pola na interakciju lamotrigina sa karbamazepinom i valproinskom kiselinom.

U drugom delu istraživanja, metod nelinearnog modelovanja kombinovanih efekata primenjen je u analizi oskudnog broja podataka (1-2 merenja po pacijentu) iz grupe pacijenata koji su na kombinovanoj terapiji, za procenu relativnog klirensa lamotrigina kao osnovnog parametra eliminacije. Validacija dobijenog finalnog modela je potvrdila da su kovarijate ovog modela na odgovarajući način opisale deo uočene varijabilnosti u farmakokinetici lamotrigina. Na osnovu jednačine finalnog modela može se potvrditi da primenjena koterapija sa karbamazepinom i/ili valproinskom kiselinom, zajedno sa telesnom masom pacijenta, ima značajan uticaj na vrednost klirensa lamotrigina.

Dobijeni model može se koristiti za predviđanje koncentracija lamotrigina u ispitivanoj populaciji. Tako u slučaju pacijenta koji je na koterapiji karbamazepinom i valproinskom kiselinom, može se očekivati smanjen klirens lamotrigina u proseku za 69,5% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji karbamazepinom. Relativni klirens lamotrigina kod pacijenta koji je na koterapiji sa valproinskom kiselinom biće u proseku smanjen za 87,6% u poređenju sa pacijentom koji je na koterapiji karbamazepinom.

Finalni model deli ispitivanu populaciju u tri kategorije prema telesnoj masi: ≤ 25 kg, >25 kg <60 kg i ≥ 60 kg. Oralni klirens lamotrigina, normalizovan na telesnu masu viši je u grupi mlađe dece, u odnosu na stariju decu. Finalni model takođe pokazuje da je klirens lamotrigina nezavisan od primenjene dnevne doze lamotrigina.

Primenjeni populacioni pristup u analizi farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina pokazuje da vrednosti klirensa ovog leka kod pacijenata na istovremenoj terapiji karbamazepinom i valproinskom kiselinom ne dostižu prosečne vrednosti parametra kod pacijenata koji dobijaju lamotrigin i karbamazepin, i lamotrigin i valproinsku kiselinu, sugerišući suprotstavljena usmerenja indukcije i inhibicije glukuronidacije. U skladu sa tim, ovi rezultati sugerišu da inhibicija enzima pod dejstvom valproinske kiseline ima jači uticaj od indukujućeg potencijala karbamazepina na metabolizam lamotrigina.

C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature

Interakcije lamotrigina sa induktorima i inhibitorima glukuronidacije proučavane su u brojnim istraživanjima. Ipak, rezultati karakterizacije ovih interakcija u različitim populacijama pacijenata, u pogledu uticaja drugih faktora, kao što su pol, uzrast, telesna masa, i dalje su kontradiktorni.

Nalazi sprovedenog istraživanja podržavaju hipotezu da i karbamazepin i valproinska kiselina u terapijskim koncentracijama indukuju, odnosno inhibiraju enzime odgovorne za metabolizam lamotrigina (Armijo i sar., 1999; May i sar., 1996; Böttiger i sar., 1999). Pored koterapije, u ovom istraživanju uzrast pacijenta je imao uticaja na vrednosti farmakokinetičkih parametara lamotrigina.

U nekim populacionim farmakokinetičkim studijama uzrast nije imao uticaja na farmakokinetiku lamotrigina (Chan i sar., 2001; Hussein i Posner, 1997), dok su rezultati drugih istraživanja pokazali da mlađa deca eliminišu lamotrigin brže od starije (Battino i sar., 2001; Reimers i sar., 2007). Osim toga, postoje mišljenja da su deca podložnija uticaju induktora metaboličkih enzima od odraslih (Vaurzelle-Kervroëdan i sar., 1996), što sugeriše i ovo istraživanje u okviru doktorske disertacije, budući da je doza karbamazepina najviše uticala na koncentracije lamotrigina i vrednosti klirensa i površine ispod krive u stanju ravnoteže.

Dobijeni populacioni model, kao i rezultati višestruke regresione analize, ukazuju na značaj primenjene koterapije, što se slaže i sa rezultatima drugih populacionih studija (Yamamoto i sar., 2012). Telesna masa je u sprovedenom istraživanju identifikovana kao važna kovarijata u opisivanju relativnog klirensa lamotrigina, potvrđujući nalaze drugih ispitivanja (Chen, 2000; Mallaysamy i sar., 2013). Dobijeni rezultati pokazuju da se prosečna vrednost klirensa lamotrigina pacijenata koji su na istovremenoj terapiji sa karbamazepinom ili valproinskom kiselinom razlikuje u različitim uzrasnim grupama (formiranim prema telesnoj masi).

U ovoj studiji istovremeni efekat karbamazepina i valproinske kiseline na lamotrigin se manifestovao kao smanjeni klirens u odnosu na terapiju lamotriginom i karbamazepinom i kao povećani klirens u poređenju sa kombinacijom lamotrigin i valproinska kiselina, dok su podaci iz literature nekoherentni. Neka od prethodnih istraživanja sugerišu poništavanje indukcionih i inhibitornih efekata karbamazepina i valproinske kiseline, kada se primenjuju istovremeno, jer su dobijene razlike u vrednostima klirensu lamotrigina u odnosu na monoterapiju (Armijo i sar., 1999; Hirsch i sar., 2004). U drugim studijama klirens lamotrigina u grupi na kombinovanoj

terapiji induktorom i inhibitorom enzima je bio značajno niži nego u grupi na monoterapiji (May i sar., 1996) ili niži, ali bez statističke značajnosti (Arif i sar., 2011), ukazujući na preovlađujući uticaj inhibicije glukuronidacije pod uticajem valproinske kiseline.

LITERATURA

Arif H, Svoronos A, Resor SR Jr, Buchsbaum R, Hirsch LJ. The effect of age and comedication on lamotrigine clearance, tolerability, and efficacy. *Epilepsia* 2011, 52:1905-1913.

Armijo JA, Bravo J, Cuadrado A, Herranz JL. Lamotrigine serum concentrations-to-dose ratio: influence of age and concomitant antiepileptic drugs and dosage implications. *Ther Drug Monit* 1999, 21: 182-190.

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.

Böttiger Y, Svensson JO, Ståhle L. Lamotrigine drug interactions in a TDM material. *Ther Drug Monit* 1999, 21:171-174.

Chan V, Morris RG, Ilett KF, Tett SE. Population pharmacokinetics of lamotrigine. *Ther Drug Monit* 2001, 23: 630-635.

Chen C. Validation of a population pharmacokinetic model for adjunctive lamotrigine therapy in children. *Br J Clin Pharmacol* 2000, 50: 135-145.

Hirsch LJ, Weintraub D, Du Y, Buchsbaum R, Spencer HT, Hager M, Straka T, Bazil CW, Adams DJ, Resor SR Jr, Morrell NJ. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* 2004, 63: 1022-1026.

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.

May TW, Rambeck B, Jürgens U. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: the influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* 1996, 18:523-531.

Mallaysamy S, Johnson MG; Rao PG; Rajakannan T, Bathala L et al. Population pharmacokinetics of lamotrigine in Indian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2013, 69: 43-52.

Reimers A, Skogvoll E, Sund JK, Spigset O. Lamotrigine in children and adolescents: the impact of age on its serum concentrations and on the extent of drug interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2007, 63: 687-692.

Vaurzelle-Kervroëdan F, Rey E, Cieuta C, Pariente-Khayat A, Pons G, d'Athis P, Bidault R, Dulac O, Olive G. Influence of concurrent antiepileptic medication on the pharmacokinetics of lamotrigine as add-on therapy in epileptic children. *Br J Clin Pharmacol* 1996, 41:325-330.

Yamamoto Y, Inoue Y, Matsuda K, Takahashi Y, Kagawa Y. Influence of concomitant antiepileptic drugs on plasma lamotrigine concentration in adult Japanese epilepsy patients. *Biol Pharm Bull* 2012, 35: 487-493.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

Radovi u časopisima međunarodnog značaja:

1. Brzaković BB, Vezmar Kovačević SD, Vučićević KM, Miljković BR, Martinović ŽJ, Pokrajac MV, Prostran MŠ. Impact of age, weight and concomitant treatment on lamotrigine pharmacokinetics. *J Clin Pharm Ther* 2012, 37: 693-697. Kategorija M23

2. Brzaković B, Vučićević K, Vezmar Kovačević S, Miljković B, Prostran M, Martinović Ž, Pokrajac M. Pharmacokinetics of lamotrigine in paediatric and young adult epileptic patients – nonlinear mixed effects modelling approach. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(2): 179-185. Kategorija M22

Radovi saopšteni na međunarodnim naučnim skupovima i štampani u izvodu:

1. Pokrajac M, Brzaković B, Miljković B. A high-performance liquid chromatographic (HPLC) assay of lamotrigine for pharmacokinetic investigations and therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol*. 1999, 24.

E. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Na osnovu detaljne analize dostavljene doktorske disertacije magistra farmaceutskih nauka Branke Brzaković, članovi Komisije smatraju da prikazani rezultati, diskusija i zaključci predstavljaju značajan doprinos oblasti kliničke farmakokinetike. Ispitivanje farmakokinetičke varijabilnosti lamotrigina kod dece i adolescenata, koje je prikazano u ovom radu, pokazalo je da je primenjenim metodama farmakokinetičke analize moguće kvantifikovati faktore koji dovode do varijabilnosti, što predstavlja podršku individualizaciji terapije ovim lekom u cilju postizanja efikasnog i bezbednog lečenja epilepsije. Kandidatkinja je uspešno ostvarila postavljene ciljeve i deo rezultata objavila u dva naučna rada u časopisima međunarodnog značaja.

Na osnovu svega iznetog, Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati ovaj izveštaj i uputi ga Veću naučnih oblasti medicinskih nauka, zbog dobijanja saglasnosti za javnu odbranu doktorske disertacije pod nazivom „**Farmakokinetička varijabilnost lamotrigina kod dece i adolescenata na kombinovanoj terapiji za lečenje epilepsije**“, kandidata, magistra farmaceutskih nauka Branke Brzaković.

Beograd, 18.04.2016.

dr sc. Branislava Miljković, mentor, redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Žarko Martinović – redovni profesor u penziji,
Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet,
Institut za mentalno zdravlje

.....

dr sc. Katarina Vučićević - docent,
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Sandra Vezmar Kovačević - vanredni profesor,
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet

.....

dr sc. Milica Prostran - redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet

.....