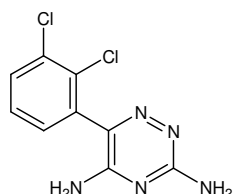


LAMOTRIGINA (Portaria 344-C1)

Epilepsia



Fórmula Estrutural:



Fórmula Molecular: C₉H₇Cl₂N₅

Peso Molecular: 256.09 g/mol

DCB: 05153

CAS: 84057-84-1

Sinonímia: Lamotrigine

Nome químico: 6-(2,3-Dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine


Classe: Fármaco/ anticonvulsivante, antiepilético

Finalidade terapêutica:

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

A Lamotrigina é uma **droga antiepilética** indicada para o **tratamento de crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas (epilepsia), não satisfatoriamente controladas com outras drogas antiepiléticas**. Lamotrigina é um **medicamento anticonvulsivo**.

A epilepsia é uma disfunção neurológica que se dá quando picos de energia elétrica são emitidos no cérebro, causando convulsões. Lamotrigina é geralmente **utilizado para convulsões de difícil controle** que não respondem a outros medicamentos anticonvulsivos. Na psiquiatria, a lamotrigina é indicada também no **tratamento da depressão bipolar (tratamento de maníacos depressivos)**.

Mecanismo de ação:

Lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais e inibir a liberação de neurotransmissor, principalmente do glutamato, um aminoácido excitatório que representa um papel-chave no desencadeamento de ataques epiléticos.

Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a Lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais e inibir a liberação de neurotransmissor, principalmente do glutamato, um aminoácido excitatório que representa um papel-chave no desencadeamento de ataques epiléticos. Quanto ao controle de convulsões associadas à epilepsia não há cura conhecida com o uso de Lamotrigina. Embora o mecanismo preciso pelo qual a Lamotrigina exerce seu efeito terapêutico seja desconhecido, Lamotrigina é conhecida por agir através dos canais de sódio nos neurônios (células nervosas) reduzindo a quantidade de neurotransmissores excitatórios produzidos pelas células.

Os neurotransmissores são os produtos químicos que ajudam na transferência de impulsos nervosos de uma junção nervosa a outra. Com a queda nos níveis de neurotransmissores, a atividade elétrica no cérebro que provoca convulsões, é reduzida. **No tratamento de depressão bipolar, o efeito da Lamotrigina sobre os neuroquímicos estabiliza o humor, ataques repentinos, e impede episódios de mania depressiva.**

Indicações:

- Tratamento de crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas (**epilepsia**), não satisfatoriamente controladas com outras drogas antiepiléticas.
- Tratamento da **depressão bipolar** (tratamento de maníacos depressivos).

- Tratamento de convulsões de difícil controle que não respondem a outros medicamentos anticonvulsivos.

Dosagem:

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

- A dose inicial de Lamotrigina para pacientes que não estejam tomando valproato de sódio é de **50 mg**, uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia administrados divididos em 2 tomadas durante duas semanas. A partir daí, a dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg/dia administrados divididos em duas tomadas.
- Naqueles pacientes recebendo valproato de sódio, a dose inicial de Lamotrigina deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas. A partir daí, a dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia administrados uma vez ao dia ou divididos em duas tomadas.

Adultos e crianças acima de 12 anos (dose diária total em mg/dia):

- Sem valproato de sódio: **Semanas 1 e 2, 50 mg**, uma vez ao dia; semanas 3 e 4, 100 mg, divididos em duas tomadas; dose de manutenção, 200-400 mg, divididos em duas tomadas.
- Com valproato de sódio: Semanas 1 e 2, 25 mg em dias alternados; semanas 3 e 4, 25 mg, uma vez ao dia; dose de manutenção, 100-200 mg, uma vez ao dia ou divididos em duas tomadas. As doses iniciais recomendadas não devem ser excedidas.

Crianças com 12 anos ou menos: Não há ainda informação suficiente sobre o uso de Lamotrigina em crianças com menos de 12 anos.

Pacientes idosos: As informações sobre o uso de Lamotrigina em pacientes idosos são limitadas. Até o momento, não há evidência que sugira que a resposta deste grupo etário seja diferente daquela apresentada por pacientes mais jovens. Entretanto, estes pacientes devem ser tratados e controlados com cautela.

Superdosagem:

Não há experiência com superdose de Lamotrigina, mas alguns pacientes com concentrações séricas muito altas de Lamotrigina (maior ou igual a 15 mcg/ml) relataram sedação, ataxia (é uma condição de falta de coordenação dos movimentos podendo afetar a força muscular e o

equilíbrio de uma pessoa), diplopia (visão dupla, ou seja, percepção de duas imagens a partir de um único objeto), náusea e vômito.

Tratamento: No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento de suporte apropriado. Se indicada, a lavagem gástrica deve ser feita.

Reações adversas:

Em estudos clínicos duplo-cegos, onde Lamotrigina foi adicionado a regimes padrão de drogas antiepilépticas, ocorreram rashes cutâneos em até 10% dos pacientes que tomavam Lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os rashes cutâneos levaram à suspensão do tratamento com Lamotrigina em 2% dos pacientes. O rash, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de quatro semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga.

Raramente, foram observadas rashes cutâneos graves, inclusive angioedema e síndrome de *Stevens Johnson*. Outras reações adversas relatadas durante estudos com Lamotrigina, adicionado a regimes padrão de drogas antiepilépticas, incluíram: diplopia, visão turva, tontura, sonolência, cefaléia, falta de firmeza de movimentos, cansaço, distúrbios gastrintestinais e irritabilidade/agressividade.

Interações medicamentosas:

Lamotrigina pode ter interações negativas com alguns antiácidos, antihistamínicos, antidepressivos, antibióticos e inibidores da oxidase monoamine (MAOIs). Outros medicamentos tais como inibidores da protease do HIV (indinavir), ritonavir (Norvir), ipratropium (Atrovent), isoniazida, fenobarbital (Luminal, Solfoton), nefazodone, metronidazol, acetazolamide (Diamox), propranolol (Inderal), rifampin (Rifadin, Rimactane), e warfarin podem também adversamente reagir com a Lamotrigina. Os contraceptivos orais podem diminuir a quantidade de Lamotrigina absorvida pelo corpo. Lamotrigina pode ser usado com outros medicamentos de prevenção da convulsão, se recomendado por um médico.

Contra-indicações:

Lamotrigina é contra-indicado para indivíduos com conhecida hipersensibilidade à droga.

Mutagenicidade e carcinogenicidade

Os resultados de toda uma gama de testes mutagênicos indicam que Lamotrigina não apresenta risco genético ao homem. A Lamotrigina não se mostrou carcinogênico em estudo em longo prazo em ratos e camundongos.

Precauções:

Dados disponíveis sugerem que se a dose recomendada para o início da terapia com Lamotrigina for excedida, pode haver um aumento na incidência de rash requerendo a retirada da terapia. Lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato-redutase; portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a Lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações séricas de folato ou de glóbulos vermelhos.

Como ocorre com outras drogas antiepilépticas, a suspensão abrupta de Lamotrigina pode provocar crises de rebote. Este risco pode ser evitado pela redução gradual da dose por um período de duas semanas. Em estudos de dose única em pacientes com insuficiência renal terminal, as concentrações plasmáticas de Lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronado, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

- **Fertilidade** -> A administração de Lamotrigina não comprometeu a fertilidade humana.
- **Teratogenicidade** -> A Lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato-redutase. Há um risco teórico de deformações fetais em seres humanos quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez. Todavia, estudos de toxicologia reprodutora com Lamotrigina em animais com doses que excediam às terapeuticamente indicadas para seres humanos não mostraram efeitos teratogênicos.
- **Gravidez** -> São insuficientes os dados disponíveis sobre o uso de Lamotrigina na gravidez humana, para que se avalie sua segurança na mesma. Como ocorre com a maior parte das drogas, Lamotrigina não deve ser usado durante a gravidez, a menos que, na opinião do médico, os benefícios potenciais do tratamento para a mãe superem quaisquer possíveis riscos ao feto em desenvolvimento.
- **Lactação** -> Não há informação disponível sobre as concentrações de Lamotrigina ou seus metabólitos que possam aparecer no leite materno após a administração de Lamotrigina.

Estudos clínicos:

O tratamento da depressão bipolar (DBP) tem sido bem menos estudado do que o da mania ou o da depressão unipolar. Até o momento, nenhum antidepressivo teve sua eficácia comprovada na DBP em pelo menos dois ensaios clínicos controlados. Além disso, há sempre a preocupação de que o antidepressivo venha provocar uma virada maníaca nos pacientes bipolares, o que é bastante comum com os tricíclicos⁴. Por outro lado, os estabilizadores do humor (entre eles o lítio, a carbamazepina e o valproato) parecem ser mais eficazes na mania do que na depressão e estão associados a um prejuízo cognitivo significativo.

A lamotrigina é um anticonvulsivante que vem sendo utilizado no tratamento do transtorno bipolar (TBP). Vários estudos clínicos indicam que, embora ela não seja útil na mania aguda nem na prevenção de episódios maníacos, é eficaz na fase aguda da DBP⁵ e na profilaxia de novos episódios depressivos. Uma grande vantagem do uso da lamotrigina na DBP é que, apesar de sua atividade antidepressiva, ela está associada a uma taxa baixa de virada para a mania ou hipomania, mesmo em monoterapia.

No estudo de *Calabrese et al.*⁵, apenas 5,4% dos deprimidos bipolares que fizeram uso dessa substância apresentaram uma virada, contra 4,6% dos que tomaram placebo, uma diferença não significativa. E no estudo aberto de *McElroy et al.*⁹, durante 1 ano de tratamento de manutenção com a lamotrigina após um episódio de DPB, os pacientes apresentaram menos episódios maníacos ou hipomaníacos do que no ano anterior. Uma outra importante característica da lamotrigina é de aparentemente não alterar a cognição.

Resumo:

Em ensaios clínicos controlados com pacientes bipolares, a lamotrigina tem demonstrado eficácia no tratamento da fase aguda da depressão e, principalmente, na prevenção de novos episódios depressivos. É relatado o caso de um paciente bipolar tipo II, ciclador rápido, que, durante um episódio depressivo, fez uso dessa substância, em monoterapia, e passou a apresentar um quadro maníaco disfórico. Este remitiu logo após a retirada da medicação e foi sucedido por um novo episódio depressivo. Essa ocorrência foi bastante inesperada diante dos dados clínicos da literatura científica, os quais associam a lamotrigina a uma taxa muito baixa de virada para a mania.

Referências:


- Fabricante
- The Merck index - Fourteenth edition

- Asghar SA. Related Articles *European Psychiatry*, 2002, 17 (Suppl 1) 109. Case report of 5 bipolar disorder patients (Rapid Cycling) followed for 3 years, treated with lamotrigine.
- Barbee JG, Jamhour NJ. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, 737-741. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression.
- Barbosa L, Berk M, Vorster M. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, 403-407. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes.
- Berk, M, *European Neuropsychopharmacology*, 1999, 9 (Suppl 4) S119-S123.. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder.
- Botts SR & Raskind J *American Journal of Health System Pharmacy*, 1999, 56, 1939-1944. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder.
- Bowden CL *Neuropsychopharmacology*, 1998, 19, 194-199. New concepts in mood stabilization: evidence for the effectiveness of valproate and lamotrigine.
- Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL et al. *Biological Psychiatry*, 1999, 45, 953-958. The efficacy of lamotrigine in rapid cycling and non-rapid cycling patients with bipolar disorder.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al. *Archives of General Psychiatry*, 2003, 60, 392-400. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder.
- Bowden CL, Karren NU. *Expert Opinion in Pharmacotherapy*, 2002, 3, 1513-1519. Lamotrigine in the treatment of bipolar disorder.
- Bowden CL, Mitchell P, Suppes T *European Neuropsychopharmacology*, 1999, 9 (Suppl 4) S113-S117. Lamotrigine in the treatment of bipolar depression.
- Brambilla P, Barale F, Soares JC. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2001 4, 421-446. Perspectives on the use of anticonvulsants in the treatment of bipolar disorder.
- Brown ES, Nejtek VA, Perantie DC, Orsulak PJ, Bobadilla L. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2003, 64, 197-201. Lamotrigine in patients with bipolar disorder and cocaine dependence.
- Calabrese JR, Bowden, CL, Sachs GS, et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, 1999, 60, 79-88. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar depression.
- Calabrese JR, Bowden CL, McElroy SL, et al. *American Journal of Psychiatry*, 1999 156: 1019-1023. Spectrum of Activity of Lamotrigine in Treatment-Refractory Bipolar Disorder.

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349

 vendas@farmacam.com.br

 whatsapp (21) 98493-7033

 Facebook.com.br/farmacam

 Instagram.com.br/farmacam

- Calabrese JR, Fatemi SH, Woyshville MJ *American Journal of Psychiatry*, 1996, 153, 1236. Antidepressant effects of lamotrigine in rapidly-cycling bipolar disorder.
- Calabrese JR & Gajwani P *American Journal of Psychiatry*, 2000, 157, 1523. Lamotrigine and clozapine for bipolar disorder.
- Calabrese JR, Rappoport DJ, Kimmel SE et al. *European Neuropsychopharmacology*, 1999, 9 (Suppl 4) S109-S112. Controlled trials in bipolar I depression: Focus on switch rates and efficacy.
- Calabrese JR, Rappoport DJ, Shelton MD, et al. *Neuropsychobiology*, 1998, 38, 185-191. Clinical studies on the use of lamotrigine in Bipolar Disorder.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rappoport DJ, et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63 (Suppl 3), 5-9. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rappoport DJ, et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63 (Suppl 10), 18-22. Long-term treatment of bipolar disorder with lamotrigine.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rappoport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. *Journal of Affective Disorders*, 2001, 67, 241-255. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment.
- Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63, 1012-1019. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: Clinical relevance and management.