

A collection of white, stylized gears of various sizes arranged on a yellow background. The gears are interconnected, with some overlapping others. The largest gear is in the center, surrounded by several smaller ones. The background is a solid yellow color with a subtle gradient.

Epilepsia no Adulto

A collection of blue, stylized gears of various sizes arranged on a blue background. The gears are interconnected, with some overlapping others. The largest gear is in the center, surrounded by several smaller ones. The background is a solid blue color with a subtle gradient.

Dr. Luís Otávio S. F. Caboclo
CRM-SP: 85.764



Dr. Luís Otávio S. F. Caboclo

CRM-SP: 85.764

Médico da Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias (Unipete) do Hospital São Paulo.
Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Apresentação

A sétima edição Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia (LASSE), realizada em Guarulhos entre 17 e 26 de fevereiro de 2013, abordou um tema genuinamente nosso em epileptologia: as crises sintomáticas agudas e epilepsias focais sintomáticas relacionadas às doenças tropicais.

O texto incluído nesse fascículo aborda a Epilepsia no Adulto.

Elza Márcia T. Yacubian

CRM-SP: 27.653

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na internet e outros), sem permissão expressa da editora.

Todo o desenvolvimento, fotos e imagens utilizadas nesta publicação são de responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a posição da editora nem do laboratório, que apenas patrocina sua distribuição à classe médica.



7ª Escola Latino-Americana de Verão em Epilepsia

São Paulo, Brasil, de 17 a 26 de fevereiro de 2013
Centro de Convenções Santa Mônica

Coordenação geral:

Prof. Dr. Esper A. Cavalheiro

Comissão Latino-Americana da International League Against Epilepsy (ILAE):

Prof. Dr. Manuel Campos

Academia Latino-Americana de Epilepsia da International League Against Epilepsy (ILAE):

Profa. Dra. Elza Márcia Yacubian – Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

Presidente da Liga Brasileira de Epilepsia (LBE):

Dr. Luciano de Paola - Universidade Federal do Paraná, Curitiba

Presidente da ILAE:

Prof. Dr. Solomon Moshé - Albert Einstein College of Medicine, Nova York

Comissão organizadora:

Elza Márcia Yacubian – Unifesp
Esper A. Cavalheiro – Unifesp
Fernando Cendes – Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)
Fulvio Alexandre Scorza – Unifesp
Jaime Carrizosa – Universidade de Antioquia



Casa Leitura Médica
Rua Rui Barbosa, 649
Bela Vista – São Paulo, SP
CEP 01326-010
Telefax: (11) 3151-2144
E-mail: casalm@casalm.com.br



EPILEPSIA NO ADULTO

Epilepsia é a condição neurológica crônica grave mais comum, sendo mais prevalente em países em desenvolvimento, onde constitui causa importante de incapacidade e mortalidade¹.

Além das crises e de suas complicações diretas, a epilepsia está associada a comorbidades como depressão, bem como a mortalidade aumentada em até três vezes quando comparada à da população em geral^{2,3}.

O tratamento apropriado da epilepsia, após um diagnóstico correto dos tipos de crise e da síndrome epilética, reduz o impacto das crises e previne as complicações associadas. A decisão de quando iniciar o tratamento e da droga antiepilética (DAE) a ser utilizada tem grande importância⁴.

Quando iniciar o tratamento

A decisão de iniciar o tratamento de um paciente após a primeira crise epilética depende do risco de recorrência de crises. Esse risco já foi avaliado em diversos estudos, com resultados diferentes. Uma metanálise publicada em 1991 mostrou que o risco de recorrência de crises após a primeira crise não provocada era em média de 46%, mas uma grande variabilidade entre diferentes estudos foi observada⁵. Após a segunda crise não provocada, o risco de recorrência é bem maior, sendo superior a 70%⁶.

Embora o risco de recorrência seja maior após a segunda crise, alguns fatores de risco predizem maior probabilidade de recorrência após a primeira crise: anormalidades epileptiformes no eletroencefalograma (EEG), exame neurológico anormal ou outra evidência de lesão estrutural no sistema nervoso central⁵.

Dois grandes estudos prospectivos, randomizados e controlados demonstraram que o tratamento após a primeira crise não provocada reduz o risco de recorrência de crises. No estudo *First Seizure Trial Group* (FIRST)⁷, pacientes adultos e crianças foram randomizados em dois grupos distintos até uma semana após a primeira crise não provocada. Entre os pacientes tratados após a primeira crise, 25% tiveram uma segunda crise nos primeiros dois anos de seguimento; entre os pacientes não tratados, a recorrência foi de 51%. No *Multicentre Study of Early Epilepsy and Single Seizures* (MESS), o risco de recorrência após a primeira crise não provocada foi de 32% entre os pacientes tratados e de 39% entre os não tratados após dois anos de seguimento⁸. Embora o risco de recorrência tenha sido significativamente menor entre os pacientes tratados após a primeira crise, em ambos os estudos o prognóstico em longo prazo não foi afetado pela escolha de tratar ou não tratar precocemente os pacientes, com relação à remissão das crises, à qualidade de vida ou ao risco de estado de mal epilético, lesões ou morte associadas às crises⁹⁻¹¹.

A decisão de iniciar o tratamento deve levar em conta o risco de recorrência após a primeira ou segunda crise, bem como os possíveis efeitos adversos relacionados ao uso de DAEs. O paciente deve ser informado com relação a esses dados e, juntamente com o médico, decidir sobre o início do tratamento⁴.

Iniciando o tratamento com drogas antiepiléticas

O objetivo do tratamento da epilepsia com DAEs é controlar as crises sem causar efeitos adversos indese-

jáveis. A escolha da DAE, portanto, deve ser baseada na eficácia de cada droga, bem como no perfil de efeitos adversos. Nessa escolha, devem ser considerados fatores relacionados à epilepsia – tipo(s) de crise(s) e síndrome epiléptica –, mas também as características de cada paciente individualmente, como idade e sexo. As informações sobre eficácia e tolerabilidade de diferentes DAEs advêm de estudos clínicos que avaliaram essas drogas. Entretanto, existe uma carência de estudos prospectivos, randomizados e controlados avaliando as características das DAEs em diferentes síndromes epiléticas¹². Em vista dessa carência, diferentes diretrizes trazem recomendações diversas para o tratamento de epilepsias focais e generalizadas em adultos¹³.

Além da eficácia e da tolerabilidade, outros fatores podem afetar a escolha da DAE para o início do tratamento em adultos. Entre esses fatores, estão incluídos os efeitos adversos raros e idiossincrásicos, os efeitos teratogênicos e os efeitos adversos relacionados ao uso crônico da medicação. As características farmacocinéticas de cada droga – como a indução de enzimas hepáticas e as interações com outras drogas – também devem ser consideradas, particularmente em pacientes idosos e naqueles com comorbidades clínicas. Em alguns casos, a disponibilidade de uma apresentação parenteral pode ser determinante¹³.

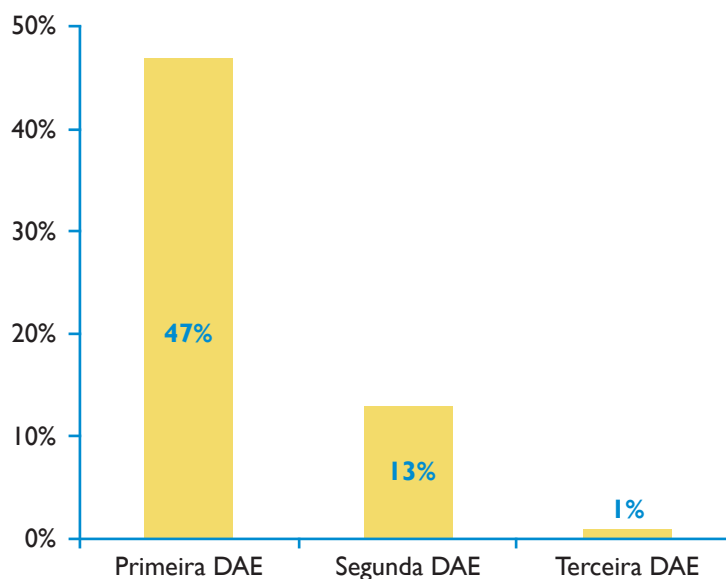
A questão da indução enzimática deve ser ponderada na escolha da DAE inicial. DAEs mais antigas e muito usadas na prática clínica – como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina – por meio de um mecanismo de indução enzimática podem reduzir a duração e o efeito de várias outras drogas, incluindo anticoagulantes, agentes citotóxicos, analgésicos, drogas antirretrovirais, estatinas, drogas anti-hipertensivas, anticoncepcionais orais, imunossupressores e, é claro, outras DAEs¹⁴. Graças a esse efeito, o uso dessas DAEs mais antigas pode estar associado a problemas clínicos

como maior mortalidade relacionada a câncer, piora clínica em pacientes com aids, rejeição de enxertos em pacientes transplantados e gravidez indesejada¹⁴. DAEs mais novas em geral apresentam perfil farmacocinético mais favorável, com eficácia semelhante às DAEs mais antigas e, portanto, podem ser preferidas quando da iniciação do tratamento clínico em pacientes com epilepsia¹⁴.

Resposta ao tratamento clínico

Em 2000, Kwan e Brodie publicaram um trabalho clássico na literatura de epilepsia, em que analisaram a resposta ao tratamento clínico em 525 pacientes com epilepsia seguidos em um mesmo centro¹⁵. Nessa população, 63% dos pacientes ficaram livres de crises com o tratamento com DAEs. O índice de refratariedade ao tratamento clínico foi maior em pacientes com epilepsias sintomáticas do que naqueles com epilepsias idiopáticas (40% e 26%, respectivamente). A resposta ao tratamento com DAEs também foi pior naqueles pacientes que tiveram mais do que 20 crises antes do início do tratamento. Entre os pacientes que tiveram suas crises controladas com o tratamento clínico, 47% ficaram livres de crises com a primeira DAE instituída, enquanto 14% obtiveram controle das crises com a segunda ou terceira DAE (Figura 1). Apenas 3% dos pacientes ficaram livres de crises após tratamento com duas DAEs associadas. É interessante notar que entre os pacientes que não tiveram sucesso no tratamento com a primeira DAE tentada, o controle de crises com a segunda ou terceira DAE foi mais provável quando o insucesso da primeira DAE deveu-se a efeitos adversos intoleráveis (41% dos pacientes com crises controladas após a segunda ou terceira DAE) ou reações idiossincrásicas (55%) do que quando esse insucesso foi devido à falta de eficácia do tratamento (11%). Nesse trabalho, os autores concluíram que pacientes

Figura 1. Porcentagem de pacientes livres de crises com a primeira, segunda e terceira droga antiepiléptica (DAE) introduzida no tratamento.



Adaptado a partir da referência 15.

que têm muitas crises antes do início do tratamento ou que apresentam resposta inadequada ao tratamento inicial com DAEs têm maior probabilidade de evoluir com epilepsia refratária ao tratamento clínico¹⁵.

Mais recentemente, o mesmo grupo¹⁶ publicou um artigo em que foram incluídos pacientes estudados no trabalho publicado em 2000. Novamente, os autores estudaram a resposta ao tratamento clínico, identificando padrões de resposta ao tratamento com DAEs. Nesse novo estudo, 1.098 pacientes foram incluídos. Destes, 749 (68%) ficaram livres de crises com o tratamento clínico, sendo que 678 (62%), com tratamento em monoterapia. Os índices de resposta à primeira, segunda e terceira DAEs tentadas foram semelhantes àquele observado no estudo publicado anteriormente. Trinta e sete por cento dos pacientes ti-

veram suas crises controladas nos primeiros seis meses de tratamento com DAEs. Além desses pacientes com uma boa resposta inicial, 22% do total de pacientes obtiveram controle adequado das crises mais de seis meses após o início do tratamento, mostrando que, mesmo após uma resposta inicial pobre, um bom controle de crises pode ser obtido com o tratamento clínico apropriado¹⁶.

Escolhendo a droga antiepiléptica

Em decorrência da relativa carência de estudos prospectivos, randomizados, controlados e duplo-cegos avaliando a segurança, a eficácia e a tolerabilidade de DAEs em diferentes populações com epilepsia e diversas síndromes epiléticas, várias diretrizes recomendam o uso de DAEs diferentes no tratamento da epilepsia¹².

Academia Americana de Neurologia e Sociedade Americana de Epilepsia

Em 2004, a Academia Americana de Neurologia (AAN) e a Sociedade Americana de Epilepsia (AES) publicaram diretrizes relativas ao uso de novas DAEs no tratamento de epilepsia de início recente¹⁷ e epilepsia refratária¹⁸. As recomendações contidas nessas diretrizes foram classificadas de acordo com a metodologia dos estudos analisados para a elaboração das diretrizes. Com relação à epilepsia de início recente, a conclusão foi de que gabapentina, lamotrigina, topiramato e oxcarbazepina são eficazes em monoterapia em pacientes adolescentes e adultos com síndromes epilépticas focais ou mistas. As recomendações para epilepsia de início recente estão resumidas na tabela 1¹⁷.

Já com relação ao tratamento de epilepsia refratária, segundo as diretrizes da AAN e da AES, todas as no-

vas DAEs foram consideradas apropriadas para o tratamento adjuvante de crises focais refratárias em adultos. Evidências limitadas sugeriram que a lamotrigina e o topiramato também podem ser eficazes no tratamento adjuvante de epilepsia generalizada sintomática em adultos. As recomendações para epilepsia refratária estão resumidas na tabela 2¹⁸.

Os autores dessas diretrizes concluíram que a escolha da DAE deve depender do tipo de crise e síndrome epilépticas, bem como de fatores como a idade do paciente, o uso concomitante de outras medicações, a tolerabilidade de cada DAE, sua eficácia e segurança^{17,18}.

SANAD

Em 2007 foi publicado um estudo realizado no Reino Unido que comparou as novas DAEs às drogas tradicio-

Tabela 1. Recomendações para uso de novas drogas antiepilépticas em pacientes com epilepsia de início recente

Droga	Monoterapia em epilepsia focal/mista de início recente	Crises de ausência de início recente
Gabapentina	Sim*	Não
Lamotrigina	Sim*	Sim*
Topiramato	Sim*	Não
Tiagabina	Não	Não
Oxcarbazepina	Sim	Não
Levetiracetam	Não	Não
Zonizamida	Não	Não

* Sem aprovação da Food and Drug Administration para essa indicação.

Adaptado a partir da referência 17.

Tabela 2. Recomendações para uso de novas drogas antiepilépticas em pacientes com epilepsia refratária

Droga	Tratamento adjuvante em epilepsias focais	Monoterapia em epilepsias focais	Epilepsias generalizadas idiopáticas	Epilepsias generalizadas sintomáticas
Gabapentina	Sim	Não	Não	Não
Lamotrigina	Sim	Sim	Não	Sim
Topiramato	Sim	Sim	Sim (apenas crises tônico-clônicas generalizadas)	Sim
Tiagabina	Sim	Não	Não	Não
Oxcarbazepina	Sim	Sim	Não	Não
Levetiracetam	Sim	Não	Não	Não
Zonizamida	Sim	Não	Não	Não

Adaptado a partir da referência 18.

nais no tratamento de epilepsias focais¹⁹ e de epilepsias generalizadas e não classificadas²⁰, com relação ao controle de crises, tolerabilidade, qualidade de vida e desfechos relativos à economia da saúde. O estudo denominado *Standard and New Antiepileptic Drugs* (SANAD) foi conduzido de forma prospectiva e randomizada, porém não foi duplo-cego, o que acabou por gerar críticas aos seus resultados. Apesar dessa falha metodológica, o número muito significativo de pacientes incluídos nos dois braços do estudo – 1.721 pacientes com epilepsias focais e 716 com epilepsias generalizadas e não classificadas – reforça o valor desses resultados.

Em um dos braços do estudo¹⁹, pacientes nos quais o

tratamento inicial recomendado foi carbamazepina – portanto, com diagnóstico provável de epilepsia focal – foram alocados para tratamento com uma de cinco drogas: carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina ou topiramato. Os desfechos primários do estudo foram tempo até falha do tratamento e tempo até a remissão das crises por 12 meses. Os resultados do estudo mostraram que a lamotrigina foi clinicamente melhor que a carbamazepina, considerada droga-padrão para o tratamento de crises focais no que diz respeito ao tempo até falha do tratamento, e é, portanto, uma alternativa custo-efetiva para o tratamento de pacientes com crises focais¹⁹.

No outro braço do estudo²⁰, pacientes que tiveram como tratamento inicial recomendado o valproato de sódio – portanto, com diagnóstico provável de epilepsia generalizada ou não classificada – foram alocados para tratamento com valproato, lamotrigina ou topiramato. O desenho do estudo foi igual àquele utilizado no outro braço do estudo. Como resultados, o valproato foi melhor tolerado que o topiramato e mais eficaz que a lamotrigina, devendo, portanto, permanecer como DAE de primeira escolha para o tratamento de pacientes com epilepsias generalizadas e não classificadas. Porém, graças aos seus efeitos adversos durante a gestação, os benefícios do uso do valproato em mulheres em idade fértil devem ser pesados contra esses efeitos adversos²⁰.

Liga Internacional contra a Epilepsia

Em 2006, a Liga Internacional contra a Epilepsia (*International League Against Epilepsy* – ILAE) publicou uma revisão que visava, com base nas evidências disponíveis na literatura, responder à questão

de quais seriam as melhores DAEs para o tratamento, em monoterapia, de pacientes com epilepsia recém-diagnosticada ou não tratada, considerando-se a eficácia e a efetividade a longo prazo¹². Essas diretrizes foram recentemente revistas pela ILAE²¹. Em ambas as publicações, os autores classificaram as evidências a respeito da eficácia das DAEs em diferentes níveis:

- nível A de evidência: DAE estabelecida como eficaz ou efetiva em monoterapia;
- nível B de evidência: DAE provavelmente eficaz;
- nível C de evidência: DAE possivelmente eficaz;
- nível D de evidência: DAE potencialmente eficaz;
- nível E de evidência: sem dados suficientes para avaliar a eficácia da DAE;
- nível F de evidência: DAE estabelecida como não efetiva ou com risco significativo de piora de crises.

A tabela 3 mostra um resumo das recomendações da ILAE para tratamento de crises em adultos.

Tabela 3. Recomendações da Liga Internacional contra a Epilepsia para o tratamento de crises epiléticas em adultos, de acordo com o nível de evidência

Tipo de crise ou síndrome epilética	Nível de evidência para eficácia e efetividade (em ordem alfabética)
Adultos com crises focais	Nível A: carbamazepina, fenitoína, levetiracetam, zonisamida Nível B: valproato Nível C: fenobarbital, gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, vigabatrina Nível D: clonazepam, primidona
Idosos com crises focais	Nível A: gabapentina, lamotrigina Nível B: nenhuma DAE Nível C: carbamazepina Nível D: topiramato, valproato
Adultos com crises tônico-clônicas generalizadas	Nível A: nenhuma DAE Nível B: nenhuma DAE Nível C: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, valproato Nível D: gabapentina, levetiracetam, vigabatrina
Epilepsia mioclônica juvenil	Nível A: nenhuma DAE Nível B: nenhuma DAE Nível C: nenhuma DAE Nível D: topiramato, valproato

Adaptado a partir da referência 21.



Considerações finais

Epilepsia é uma condição neurológica frequente em adultos. O objetivo do tratamento da epilepsia é o controle das crises epiléticas, sem impor ao paciente efeitos adversos que tragam prejuízo à sua qualidade de vida.

A decisão sobre o momento de iniciar o tratamento com DAEs deve ser baseada em características clí-

nicas do paciente, bem como em sua opção pessoal. A escolha da melhor DAE em cada caso é baseada no tipo de crise e síndrome epilética, em características do paciente – como sexo, idade e comorbidades – e nas características de cada DAE, como o perfil de eficácia e os efeitos adversos. Com a escolha da DAE apropriada para cada paciente, cerca de dois em cada três pacientes terão suas crises bem controladas.

Referências bibliográficas

1. BURNEO, JG. et al. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res*, 66: 63-74, 2005.
2. TOMSON, T. et al. Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsy Res*, 60: 1-16, 2004.
3. SILLANPÄÄ, M. et al. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med*, 363(26): 2522-9, 2010.
4. PERUCCA, E. et al. Assessing risk to benefit ratio in antiepileptic drug therapy. *Epilepsy Res*, 41: 107-39, 2000.
5. BERG, AT. et al. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41: 965-72, 1991.
6. HAUSER, WA. et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*, 338(7): 429-34, 1998.
7. FIRST SEIZURE TRIAL GROUP (FIR.S.T. Group). Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic clonic seizure. *Neurology*, 43(3): 478-83, 1993.
8. MARSON, A. et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet*, 365: 2007-13, 2005.
9. MUSICCO, M. et al. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology*, 49(4): 991-8, 1997.
10. LEONE, MA. et al. Treatment of the first tonic-clonic seizure does not affect long-term remission of epilepsy. *Neurology*, 67: 2227-9, 2006.
11. JACOBY, A. et al. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology*, 68: 1188-96, 2007.
12. GLAUSER, T. et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47: 1094-120, 2006.

13. PERUCCA, E. et al. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*, 10: 446-56, 2011.
14. BRODIE, MJ. et al. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*, 54(1): 11-27, 2013.
15. KWAN, P. et al. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 342: 314-9, 2000.
16. BRODIE, MJ. et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78: 1548-54, 2012.
17. FRENCH, JA. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, 45(5): 401-9, 2004.
18. FRENCH, JA. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 62: 1261-73, 2004.
19. MARSON, AG. et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369: 1000-15, 2007.
20. MARSON, AG. et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 369: 1016-26, 2007.
21. GLAUSER, T. et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 54(3): 551-63, 2013.

BR/LTG/0027/13 - SET/2013 (1474154)



Projeto editorial e gráfico: Casa Leitura Médica • Contato comercial: (11) 3151-2144
Distribuição de livros: (11) 3255-2851
Rua Rui Barbosa, 649 – Bela Vista – São Paulo, SP – CEP 01326-010

Referências Bibliográficas: 1. LAMICTAL®. Kairos, 2013. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com/producto-lamictal-2989>>. Acesso em: 15 abr 2013. 2. LAMICTAL® Comprimidos dispersíveis (lamotrigina). Bula do produto. 3. SIMONS, LA. et al. Persistence with a single pill versus two pills of amlodipine and atorvastatin: the Australian experience. *Med J Aust*, 195(3): 134-7, 2011.

Lamictal®. Lamotrigina. APRESENTAÇÕES: 30 comprimidos dispersíveis de lamotrigina 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg. INDICAÇÕES: Epilepsia – Adultos e crianças > 2 anos: indicado como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas. Para crianças de 2 a 12 anos: não se recomenda tratamento inicial em esquema de monoterapia em pacientes pediátricos com diagnóstico recente. Após o controle epilético ter sido alcançado, durante terapia combinada, drogas anti-epilépticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com Lamictal®. Transtorno Bipolar – Adultos (> 18 anos): indicado na prevenção de episódios de alteração do humor, principalmente depressivos. CONTRAINDICAÇÕES: hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação. MODO DE USO: Lamictal® comprimido dispersível pode ser mastigado, dissolvido ou engolido. Não deve ser partido ou fracionado. POSOLOGIA: Reintrodução da Terapia – Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com Lamictal® em pacientes que descontinuaram seu uso, já que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de Lamictal®. Epilepsia – Adultos e crianças > 12 anos de idade – Dosagem em monoterapia: a dose inicial é de 25 mg uma vez ao dia, por 2 semanas, seguida por 50 mg uma vez ao dia, por 2 semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 100-200 mg/dia, uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes necessitaram de 500 mg/dia. Dosagem em terapia combinada: para pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga anti-epiléptica (DAE), a dose inicial deve ser de 25 mg, em dias alternados, por 2 semanas; seguidos por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, aumentar até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 100-200 mg/dia, uma vez ao dia ou em 2 doses fracionadas. Naqueles pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, em duas doses fracionadas, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada, até um máximo de 100 mg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 200-400 mg/dia, em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia. Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina, a dose inicial de Lamictal® é 25 mg uma vez/dia por 2 semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 100-200 mg/dia, uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Crianças de 2 a 12 anos: para pacientes recebendo valproato, com ou sem outra DAE, a dose inicial deve ser de 0,15 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 0,3 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 0,3 mg/kg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 1-5 mg/kg/dia, uma vez ao dia ou fracionados em 2 tomadas, até um máximo de 200 mg/dia. Em pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de Lamictal® é de 0,6 mg/kg de peso corporal/dia, fracionados em duas tomadas, por duas semanas, seguidos por 1,2 mg/kg/dia, fracionados em duas tomadas, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada, até um máximo de 1,2 mg/kg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 5-15 mg/kg/dia, fracionadas em duas doses, até um máximo de 400 mg/dia. Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina, a dose inicial é de 0,3 mg/kg de peso corporal/dia administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, por duas semanas, seguidos de 0,6 mg/kg de peso corporal/dia administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 0,6 mg/kg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção é de 1-10 mg/kg/dia fracionados em uma ou duas doses, até um máximo de 200 mg/dia. Para assegurar que a dose terapêutica seja mantida, deve-se monitorar o peso da criança e a dose deve ser reavaliada caso ocorra alteração de peso. Crianças < de 2 anos de idade: Não há estudos sobre o uso da lamotrigina na monoterapia em crianças menores de 2 anos de idade ou na terapia combinada em crianças com menos de 1 mês de idade. A segurança e a eficácia da terapia combinada da lamotrigina nas crises convulsivas parciais em crianças com idade entre 1 mês e 2 anos não foram estabelecidas. Portanto, Lamictal® não é indicado para crianças menores de 2 anos de idade. Transtorno bipolar – Adultos (> 18 anos de idade): a) Terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, ex. valproato. A dose inicial de lamotrigina é de 25 mg em dias alternados, durante duas semanas, seguidos de 25 mg/dia durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 50 mg uma vez por dia (ou em duas doses fracionadas) na semana 5. A dose alvo usual para alcançar a resposta ótima é de 100 mg uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Entretanto, a dose pode ser aumentada para um máximo diário de 200 mg. b) Terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona) em pacientes que não estejam fazendo uso de valproato. A dose inicial de lamotrigina é de 50 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos de 100 mg/dia em duas doses fracionadas durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 200 mg/dia em duas doses fracionadas na semana 5. A dose pode ser aumentada na semana 6 para 300 mg/dia. Entretanto, a dose alvo usual é de 400 mg/dia em duas doses divididas que podem ser tomadas na semana 7. c) Monoterapia com Lamictal® ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem ou induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina. A dose inicial é de 25 mg uma vez ao dia durante duas semanas, seguidos de 50 mg uma vez ao dia (ou em duas doses fracionadas) durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 100 mg/dia na semana 5. A dose alvo usual é de 200 mg uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Entretanto, uma faixa de 100-400 mg foi utilizada nos ensaios clínicos. Uma vez que a dose alvo diária de estabilização da manutenção foi alcançada, outras medicações psicotrópicas podem ser retiradas. Retirada da terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, ex. valproato: A dose de lamotrigina deve ser aumentada para dobrar a dose alvo original de estabilização e mantida neste ponto, uma vez que o valproato tenha sido retirado. Retirada da terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina: A dose de Lamictal® deve ser gradualmente reduzida durante três semanas quando o indutor da glicuronidação for retirado. Retirada da terapia concomitante com outras drogas que não inibem ou induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina: A dose alvo alcançada no programa de escalonamento de dose deve ser mantida durante a retirada da outra medicação. Iniciando o tratamento com Lamictal® em pacientes que já estejam tomando ACO: Embora haja evidências de que os ACO aumentam o clearance da lamotrigina, nenhum ajuste no escalonamento de dose deve ser necessário, baseado somente no uso de ACO. Iniciando o uso de ACO em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de Lamictal® para valores duas vezes maiores. É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de ACO, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores. Interrompendo o uso de ACO em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de Lamictal® para valores até 50% menores. É recomendado que seja feita uma redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário. Uso de atazanavir/ritonavir: Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina, nenhum ajuste no escalonamento de dose de Lamictal® deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. Em pacientes que já tomam doses de manutenção de Lamictal® e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de Lamictal® se atazanavir/ritonavir for utilizado, ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir for descontinuado. Insuficiência hepática: As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (Child-Pugh grau C). Insuficiência renal: Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes; doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa. ADVERTÊNCIAS: Exantema – A maioria dos exantemas (rash) são leves e autolimitados. Exantemas graves requerem hospitalização e descontinuação de Lamictal®, tais casos são ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). O risco de exantema grave é maior em crianças que nos adultos; com doses iniciais altas e/ou excedendo o escalonamento recomendado; com uso concomitante de valproato e pacientes com história de alergia ou rash cutâneo. Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso de Lamictal®, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. O exantema também tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas e hepáticas. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso de Lamictal®, descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite relacionada a tratamento prévio com lamotrigina. Risco de Suicídio e Agravamento Clínico no Transtorno Bipolar – Ideação e comportamentos suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs (inclusive lamotrigina) em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Os pacientes devem ser monitorados para detecção do agravamento clínico, assim como sinais de ideação e comportamentos suicidas, e devem ser aconselhados a buscar auxílio médico nesses casos. Substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2) – a lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT2. A coadministração de Lamictal® com substratos OCT 2 com índice

terapêutico estreito (ex: dofetilida) não é recomendada. Diidrofolato redutase – A lamotrigina é uma fraca inibidora da diidrofolato redutase, havendo possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Durante tratamento de até 5 anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias. Insuficiência renal – É esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal. Pacientes tratados com outras formulações contendo lamotrigina – Lamictal® não deve ser administrado a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica. Epilepsia – A suspensão abrupta de Lamictal® pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária uma interrupção abrupta, a dose deve ser reduzida gradualmente ao longo de um período de 2 semanas. Há relatos na literatura de crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epilético, que podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes têm ocorrido em associação com o uso de Lamictal®. GRAVIDEZ E LACTAÇÃO – Lamictal® não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal. Categoria C de risco na gravidez. As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina, havendo relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês. Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas: Vertigem e diplopia têm sido reportados. Os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com Lamictal® antes de dirigir e operar máquinas. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: Efeito de outras drogas na glicuronidação da lamotrigina: Drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina: valproato. Drogas que induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina: carbamazepina, fenitoína, primidona, fenobarbital, rifampicina, lopinavir/ritonavir, associação de etinilestradiol e levonorgestrel. Drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina: lítio, bupropiona, olanzapina, oxcarbazepina, felbamato, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, topiramato. Interações com DAEs – O valproato reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes. A fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona induzem as enzimas hepáticas de metabolização de drogas e aumentam o seu metabolismo. Há relatos de eventos no sistema nervoso central – incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas – em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Estes eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante um estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada. Interações envolvendo outros agentes psicoativos – A farmacocinética do lítio não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg de lamotrigina. A bupropiona não teve efeito na farmacocinética de dose única de lamotrigina. Os efeitos da olanzapina sobre a lamotrigina não são, em geral, clinicamente relevantes. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina. A lamotrigina 400 mg/dia não alterou a farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona, no entanto houve relatos de sonolência com a administração de risperidona 2 mg com lamotrigina. Interações com contraceptivos hormonais – O uso de contraceptivo contendo etinilestradiol e levonorgestrel associados causou um aumento no clearance oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes. O uso de dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. No entanto, um modesto aumento no clearance oral do componente levonorgestrel foi observado. O impacto do modesto aumento do clearance do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido. Interações envolvendo outras medicações – As interações com drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450 são pouco prováveis. A rifampicina aumentou o clearance e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e indutores de glicuronidação competitivos. Lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Testes de laboratório: Lamictal tem demonstrado interferir em testes usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para fenciclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo. REAÇÕES ADVERSAS: Muito comum: exantema cutâneo, dor de cabeça, vertigem, diplopia, visão turva, sonolência, ataxia, náusea e vômito. Comum: irritabilidade, agressividade, enjoo, diarreia, insônia, tontura, tremor, nistagmo, fadiga, agitação, artralgia, dor lombar. Raro: Síndrome de Stevens-Johnson, conjuntivite, meningite asséptica. Muito raro: necrólise epidérmica tóxica, anormalidades hematológicas incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitose, linfadenopatia, Síndrome de hipersensibilidade – incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla dos órgãos – tiques, alucinações, confusão, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson, efeitos extrapiramidais, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, testes de função hepática aumentados, disfunção hepática, insuficiência hepática, reações semelhantes ao lúpus. SUPERDOSAGEM: A ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima foi descrita resultando em sintomas que incluem sonolência, ataxia, inconsciência, epilepsia tipo Grande Mal, alargamento do QRS coma e casos fatais. No caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados. Se indicado, deve ser feita lavagem gástrica. M.S: 1.0107.0006. GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Estrada dos Bandeirantes, 8.464 – Rio de Janeiro-RJ. CNPJ: 33.247.743/0001-10. A bula completa do medicamento e outras informações estão à disposição, sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (0800 701 22 33 ou <http://www.sim-gsk.com.br>). VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA. mBL_Lamictal_com disp_101070006_GDS37IP16_VPS04

CONTRAINDICAÇÃO: hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula.
INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: aconselha-se cautela ao utilizar drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (p. ex.: valproato). Lamictal® é um medicamento. Durante seu uso, não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua agilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Material de divulgação exclusiva para profissionais de saúde habilitados a prescrever ou dispensar medicamentos. Recomenda-se a leitura da bula e da monografia do produto antes da prescrição de qualquer medicamento. Mais informações à disposição sob solicitação ao Serviço de Informação Médica (DDG 0800 701 22 33 ou <http://www.sim-gsk.com.br>). BR/LTG/0024/13 - AGO/2013

Para notificar eventos adversos ocorridos durante o uso de medicamentos da GlaxoSmithKline / Stiefel, entre em contato diretamente com o Departamento de Farmacovigilância da empresa pelo e-mail farmacovigilancia@gsk.com ou através do representante do grupo de empresas GSK.

Lamictal[®]

lamotrigina

Comprimidos dispersíveis



Mais acesso ao tratamento, com comodidade posológica e fácil administração.^{1,3}