

Neural

Lamotrigina

25 mg, 50 mg e 100 mg

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimidos 25 mg, 50 mg e 100 mg

APRESENTAÇÕES:

Comprimidos de 25 mg

Embalagens com 3 blisters com 10 comprimidos

Embalagens com 20 blisters com 10 comprimidos

Comprimidos de 50 mg

Embalagens com 3 blisters com 10 comprimidos

Embalagens com 20 blisters com 10 comprimidos

Comprimidos de 100 mg

Embalagens com 3 blisters com 10 comprimidos

Embalagens com 20 blisters com 10 comprimidos

USO ADULTO E CRIANÇAS ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de 25 mg contém:

Lamotrigina (DCB 3433.01-3) 25 mg

Excipiente qsp 1 comp.

(Excipientes: manitol, corante amarelo tartrazina FDC nº 5, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico diidratado, glicolato sódico de amido, dióxido de silício, estearato de magnésio).

Cada comprimido de 50 mg contém:

Lamotrigina (DCB 3433.01-3) 50 mg

Excipiente qsp 1 comp.

(Excipientes: manitol, corante amarelo tartrazina FDC nº 5, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico diidratado, glicolato sódico de amido, dióxido de silício, estearato de magnésio).

Cada comprimido de 100 mg contém:

Lamotrigina (DCB 3433.01-3) 100 mg

Excipiente qsp 1 comp.

(Excipientes: manitol, corante amarelo tartrazina FDC nº 5, amido de milho, amido pré-gelatinizado, fosfato de cálcio dibásico diidratado, glicolato sódico de amido, dióxido de silício, estearato de magnésio).

"Este produto contém o corante amarelo de TARTRAZINA (FDC Nº5) que pode

causar reações de natureza alérgica, entre as quais asma brônquica, especialmente em pessoas alérgicas ao Ácido Acetilsalicílico".

INFORMAÇÃO AO PACIENTE:

O Neural é um medicamento antiepiléptico indicado no tratamento de crises, não satisfatoriamente controladas com outras drogas, podendo ser utilizado sozinho ou em combinação com outros medicamentos.

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C, protegido da luz e umidade.

O prazo de validade do produto é de 36 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem. Não utilize medicamento vencido.

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após seu término. Informar ao seu médico se está amamentando.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A dose do Neural deve ser aumentada lentamente. Podem ser necessárias várias semanas ou meses até que a dose final ideal seja determinada, baseada na sua resposta ao medicamento.

Não aumente nem diminua as doses do Neural sem consultar o médico.

Se alguma dose do Neural for esquecida, não duplique a próxima dose.

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. A interrupção brusca pode acarretar em um aumento das crises.

Informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis. Podem ocorrer sintomas como reações de pele, problemas de visão, tontura, sonolência, dor de cabeça, falta de firmeza nos movimentos, cansaço, problemas estomacais e intestinais e irritação/agressão. Uma reação adversa rara, porém séria, é o rash, que pode variar de brando a grave. Portanto, se tiver reações como rash cutâneo, urticária, inchaço de gânglios linfáticos, dores ou feridas na boca ou ao redor dos olhos, ou inchaço dos lábios ou da língua, avise imediatamente o médico, pois podem ser os primeiros sinais de reações graves. O médico deve avaliar a continuidade ou não da terapia com a Lamotrigina.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

O medicamento é contra-indicado para pacientes alérgicos à Lamotrigina ou a

qualquer outro componente da formulação. O medicamento não deve ser tomado por crianças menores de 12 anos.

O Neural não deve ser utilizado na gravidez e lactação.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA:

Descrição

A Lamotrigina é um antiepiléptico, da classe das feniltiazinas. Quimicamente, não é relacionada à outra droga antiepiléptica existente. Seu nome químico é 36-(2,3-diclorofenil)-1,2,4-triazina-3,5-diamina, sua fórmula molecular é $C_9H_7N_5Cl_2$ e seu peso molecular é 256,09. A Lamotrigina é um pó de coloração branca a creme pálido e tem pKa 5,7. A Lamotrigina é muito pouco solúvel em água (0,17 mg/ml a 25°C) e pouco solúvel em HCl 0,1 M (4,1 mg/ml a 25°C).

Mecanismo de ação:

O mecanismo de ação preciso, através do qual a Lamotrigina exerce sua ação anticonvulsivante, ainda não é conhecido.

Um mecanismo de ação proposto envolve um efeito nos canais de sódio. Estudos farmacológicos in vitro sugerem que a Lamotrigina inibe os canais de sódio sensíveis à diferença de potencial, estabilizando as membranas neuronais e consequentemente modulando a transmissão pré-sináptica, por diminuir a liberação de aminoácidos excitatórios, especialmente o glutamato, que desempenha um papel fundamental no desencadeamento de crises epilépticas.

Propriedades farmacológicas:

A Lamotrigina teve um fraco efeito inibidor no receptor 5-HT₃ serotoninico (IC_{50} = 18 mM). A Lamotrigina também não mostrou alta afinidade (IC_{50} > 100 mM) aos seguintes receptores: adenosina A₁ e A₂; α_1 , α_2 e β adrenérgicos; dopamina D₁ e D₂; GABA A e B; histamina H₁; κ opióide; acetilcolina muscarínico e 5HT₂ serotoninico. Os estudos não conseguiram determinar um efeito da Lamotrigina nos canais de cálcio sensíveis à diidropiona. A Lamotrigina tem um efeito fraco sobre os receptores sigma opióides (IC_{50} = 145 mM). A Lamotrigina não inibiu o aumento da norepinefrina, dopamina, serotonina ou ácido aspártico (IC_{50} > 100 mM). Ainda não foi determinada a relevância destas informações para uso humano.

Farmacodinâmica:

Em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de Lamotrigina administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo,

enquanto que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos. Em outro estudo, doses únicas orais de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto que os resultados com a Lamotrigina em doses de 150 mg e 300 mg não diferiram daqueles verificados com o placebo.

Farmacocinética

Absorção:

A Lamotrigina é rápida e completamente absorvida após administração oral, com metabolismo de primeira passagem negligenciável (biodisponibilidade absoluta de 98%). A biodisponibilidade não é alterada pela presença de alimentos. O pico de concentração plasmática ocorre em aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga.

Ligação protéica:

Dados de estudos in vitro indicam que a Lamotrigina liga-se em aproximadamente 55% às proteínas plasmáticas em concentrações no plasma variando de 1 a 10 mcg/ml (10 mcg/ml é 4 a 6 vezes a concentração plasmática observada nas triagens clínicas).

Devido ao fato de a Lamotrigina ligar-se fracamente às proteínas plasmáticas, interações clinicamente significativas com outras drogas através de competição por sítios de ligação protéica são indesejáveis, porém seu deslocamento provavelmente não resulta em toxicidade. A ligação da Lamotrigina às proteínas plasmáticas não se altera na presença de concentrações terapêuticas de fenitoína, fenobarbital ou ácido valproico. A Lamotrigina não desloca outras drogas antiepilépticas (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) dos sítios de ligação protéica.

Distribuição da droga:

Estima-se que o volume médio de distribuição de Lamotrigina após administração oral varia de 0,9 a 1,3 L/kg. O volume médio de distribuição é independente da dose e é similar após doses simples ou múltiplas, tanto em pacientes com epilepsia quanto em pacientes saudáveis. A Lamotrigina é metabolizada predominantemente por conjugação do ácido glicurônico; o principal metabólito é um 2-N-glicorônio-conjugado, que é inativo. Após administração oral de 240 mg de ¹⁴C-Lamotrigina (15 mCi) a um grupo pequeno de voluntários saudáveis, 94% foram recuperados na urina e 2% nas fezes, em um período de 168 horas. A Lamotrigina é extensamente metabolizada no homem e o seu principal metabólito é um N-glicuronídeo, que é responsável por 65% da dose recuperada na urina. Mais de 8% da dose foi recuperada na urina em forma inalterada. A radiodeteção por cromatografia líquida de alta resolução revelou a presença de outro metabólito N-glicuronídeo, em mais ou menos um décimo da concentração do principal metabólito.

Eliminação:

A média da meia-vida de eliminação em adultos saudáveis é de 29 horas, e o perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. A meia-vida da Lamotrigina é significativamente afetada pela administração de medicação concomitante, com valor médio de aproximadamente 14 horas com fármacos indutores de enzimas tais como a carbamazepina e fenitoína, e aumentando para uma média de aproximadamente 70 horas quando administrada concomitante com valproato sódico somente.

Pacientes com insuficiência renal:

Foi administrada uma dose de 100 mg de Lamotrigina em voluntários com insuficiência renal crônica (clearance de creatinina médio 13 mg/ml) e em outros voluntários sob tratamento com hemodiálise. A meia-vida plasmática média foi de 42,9 horas nos voluntários com insuficiência renal crônica; 13,0 horas durante hemodiálise e 57,4 horas entre as sessões de hemodiálise, comparada com 26,2 horas em voluntários saudáveis. Na média, aproximadamente 20% da quantidade de Lamotrigina presente no organismo foi eliminada na hemodiálise durante uma sessão de 4 horas.

Pacientes com insuficiência hepática:

A farmacocinética da Lamotrigina foi estudada comparando-se o comportamento da droga em pacientes com comprometimento hepático variando do moderado a grave e em pacientes sem comprometimento hepático. O clearance aparente médio de Lamotrigina foi de 0,31; 0,24 e 0,10 ml/kg/min em pacientes com grau A, B, e C (classificação de Child-Pugh) de comprometimento hepático, respectivamente, comparado com 0,34 ml/kg/min em voluntários saudáveis. A meia-vida média da Lamotrigina foi de 36; 60 e 110 horas em pacientes com grau A, B, e C de comprometimento hepático, respectivamente, e de 32 horas nos voluntários saudáveis.

Indução enzimática:

Os efeitos da Lamotrigina nas famílias específicas de funções mistas de oxidases e isoenzimas não foram sistematicamente avaliadas.

Após múltiplas administrações (150 mg, duas vezes ao dia) a voluntários normais não tomando outros medicamentos, a Lamotrigina induziu seu próprio metabolismo, resultando em um decréscimo de 25% na meia-vida de eliminação e um aumento de 37% no clearance plasmático aparente no estado de repouso comparado aos valores obtidos de voluntários sadios após administração de dose única. Não surgiram evidências de indução de enzimas mono-oxigenase a um nível que levasse à interações clinicamente importantes com drogas metabolizadas por estas enzimas.

Crianças acima de 12 anos:

Em crianças acima de 12 anos, tomando antiepiléticos enzimático-indutores, o clearance plasmático aparente foi de 1,3 ml/min/kg. Com antiepiléticos

enzimático-indutores e ácido valpróico, o clearance plasmático aparente de 1,2 ml/min/kg. Em pacientes tratados com ácido valpróico, o clearance plasmático aparente foi de 0,47 ml/min/kg.

Pacientes idosos:

Em um estudo de dose simples de 150 mg de Lamotrigina administrada a voluntários com idades entre 65 e 76 anos, os valores médio de clearance de creatinina encontrados (61 ml/min) foram similares aos valores encontrados para voluntários saudáveis jovens em outros estudos.

INDICAÇÕES:

O Neural é um medicamento antiepiléptico indicado para o tratamento de crises parciais e crises tônico-clônicas generalizadas, não satisfatoriamente controladas com outras drogas antiepiléticas.

CONTRA-INDICAÇÕES:

O Neural é contra-indicado em pacientes que demonstraram hipersensibilidade à Lamotrigina ou a outros componentes da formulação.

Este medicamento não deve ser usado em crianças menores de 12 anos.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:

Dados disponíveis sugerem que se a dose recomendada para o início da terapia for excedida, pode haver um aumento de rash, requerendo a retirada da terapia. Estes rashes podem ser graves, necessitando de hospitalização e descontinuação da terapia com a Lamotrigina. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica têm ocorrido, com pouca frequência, em associação com a terapia com Lamotrigina. A incidência destes rashes é maior em crianças do que em adultos.

O risco de rash pode ser aumentado pela administração concomitante de Lamotrigina com ácido valpróico, por exceder as doses iniciais ou por exceder o aumento escalonado das doses. Contudo, casos de rash foram relatados na ausência destes fatores. Quase todos os casos de rashes associados à Lamotrigina ocorreram em 2 a 8 semanas do início do tratamento. Porém, casos isolados ocorreram após tratamento prolongado.

A Lamotrigina é um fraco inibidor da diidrofolato-redutase, havendo, portanto, 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 de hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações séricas de folato ou de glóbulos vermelhos.

Como ocorre com outros antiepiléticos, a suspensão abrupta da Lamotrigina pode causar crises de rebote. Este risco pode ser evitado pela redução gradual da dose durante um período de duas semanas.

Em estudos de dose única em pacientes com insuficiência renal terminal, as concentrações plasmáticas da Lamotrigina não foram significativamente alteradas. Porém, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronado, deve-se ter cautela ao utilizar a Lamotrigina em pacientes com insuficiência renal.

A Lamotrigina é eliminada primariamente por metabolismo hepático. Os dados disponíveis são insuficientes para se recomendar o uso da Lamotrigina em pacientes com prejuízo significativo da função hepática.

Mutagenicidade:

Os resultados de testes mutagênicos não indicaram riscos genéticos ao homem.

Carcinogenicidade:

Os estudos a longo prazo com a Lamotrigina não demonstraram carcinogenicidade a longo prazo em ratos e camundongos.

Fertilidade:

A administração da Lamotrigina não comprometeu a fertilidade humana.

Teratogenicidade:

Pelo fato de a Lamotrigina ser um inibidor fraco da diidrofolato-redutase, há um risco teórico de deformações fetais em seres humanos. Entretanto, estudos de toxicologia reprodutora com a Lamotrigina em animais, com doses que excediam as doses terapêuticas indicadas para seres humanos, não mostraram efeitos teratogênicos.

Gravidez:

Não se dispõe de dados suficientes para se avaliar a segurança do uso da Lamotrigina durante a gravidez. A Lamotrigina somente deve ser usada na gravidez, a critério médico, se os benefícios para a mãe justificarem qualquer risco possível para o feto.

Lactação:

Estudos preliminares indicam que a Lamotrigina pode passar para o leite humano. Como não são conhecidos os efeitos da Lamotrigina em lactentes, a amamentação durante o uso da Lamotrigina não é recomendada.

Uso pediátrico:

Os dados disponíveis são insuficientes para se recomendar a administração da Lamotrigina a crianças menores de 12 anos de idade.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Não há evidência de que a Lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente significativa de enzimas hepáticas oxidativas de metabolização de drogas. A Lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e provavelmente não apresenta consequências clínicas significativas.

Relataram-se aumentos nas concentrações plasmáticas de outros antiepilépticos em alguns pacientes, apesar de estudos controlados não terem demonstrado qualquer evidência de que a Lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepilépticas administradas concomitantemente. Evidências de estudos in vitro indicam que a Lamotrigina não desloca outras drogas antiepilépticas dos locais de ligação às proteínas.

Em um estudo com 12 voluntárias, a Lamotrigina não afetou as concentrações plasmáticas do etinilestradiol e do levonorgestrel, após a administração do anticoncepcional oral. Entretanto, como ocorre com a introdução de outro tratamento crônico em pacientes que estejam tomando anticoncepcionais orais, qualquer alteração no sangramento menstrual deve ser relatada ao médico.

Os agentes antiepilépticos (tais como a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e a primidona), que induzem as enzimas hepáticas de metabolização de drogas, aumentam o metabolismo da Lamotrigina.

O valproato sódico, que inibe as enzimas hepáticas de metabolização de drogas, reduz o metabolismo da Lamotrigina.

REAÇÕES ADVERSAS/COLATERAIS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS:

Em estudos clínicos duplo-cegos, onde a Lamotrigina foi adicionada a regimes padrão de antiepilépticos, ocorreram rashes cutâneos em até 10% dos pacientes que tomavam o medicamento e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os rashes cutâneos levaram à interrupção do tratamento com a Lamotrigina em 2% dos pacientes. O rash, normalmente de aspecto maculopapular, geralmente aparece dentro de quatro semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a interrupção do medicamento. Raramente foram observados rashes cutâneos graves, inclusive angioedema e Síndrome de Steven-Johnson.

Outras reações adversas relatadas durante estudos com a Lamotrigina adicionada a regimes padrão de antiepilépticos incluíram: diplopia, visão turva, tontura, sonolência, cefaléia, falta de firmeza de movimentos, cansaço, distúrbios gastrintestinais e irritabilidade/agressividade.

Alterações em exames laboratoriais:

Ainda não são conhecidas alterações em exames laboratoriais desencadeadas pela Lamotrigina.

POSOLOGIA:

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

A dose inicial de Lamotrigina para pacientes que não estejam tomando valproato sódico é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida de 100 mg/dia, administrados divididos em duas tomadas durante duas semanas. A partir daí, a dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200 a 400 mg ao dia, administrados divididos em duas tomadas. Nos pacientes recebendo

valproato sódico, a dose inicial de Lamotrigina deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas. Depois disso, a dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100 a 200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou divididos em duas tomadas.

Dose total diária em mg/dia:

Sem valproato sódico Com valproato sódico

1ª e 2ª semanas 50 mg, uma vez ao dia. 25 mg, em dias alternados.

3ª e 4ª semanas 100 mg divididos, em duas tomadas. 25 mg, uma vez ao dia.

Dose de manutenção 200 a 400 mg, divididos em duas tomadas. 100 a 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 da Lamotrigina em crianças com menos de 12 anos.

SUPERDOSAGEM:

Não há experiências com superdosagem de Lamotrigina, porém casos de superdosagem envolvendo quantidades maiores que 115 g e/ou concentrações séricas muito altas de Lamotrigina (maiores ou iguais a 15 mcg/ml) foram relatadas, sendo algumas fatais. Os sintomas relatados foram sedação, ataxia, diplopia, náuseas, vômitos, nistagmo, aumento das crises, diminuição do nível de consciência, coma e decréscimo da condução intraventricular.

Não são conhecidos antídotos específicos para a Lamotrigina. Após uma suspeita de superdosagem, deve-se hospitalizar o paciente para receber tratamento de suporte apropriado. Deve-se realizar monitoração freqüente dos sinais vitais e observação constante do paciente. Se indicado, pode-se induzir ao vômito ou realizar uma lavagem gástrica. Medidas usuais de precaução devem ser adotadas para proteger as vias aéreas. Deve-se considerar que a Lamotrigina é rapidamente absorvida. Ainda é incerto que a hemodiálise é efetiva na remoção da Lamotrigina do sangue.

PACIENTES IDOSOS:

As informações sobre o uso da Lamotrigina em pacientes idosos são limitadas. Até o momento, não há evidência que demonstre que a resposta, desse grupo etário, seja diferente daquela apresentada por pacientes mais jovens. Entretanto, estes pacientes devem ser tratados com cautela.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

N.º do lote, data da fabricação e prazo de validade: vide rótulo/cartucho.

Reg. MS n.º 1.0298.0295

Farm. Resp.: Dr. Joaquim A. dos Reis - CRF-SP N.º 5061

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.Rod.

Itapira-Lindóia, km 14 Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira