

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL[®] comprimido dispersível



I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lamictal[®]
lamotrigina

APRESENTAÇÕES

Lamictal[®] 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos dispersíveis são apresentados em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 5 mg contém:
lamotrigina.....5 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 25 mg contém:
lamotrigina.....25 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 50 mg contém:
lamotrigina.....50 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 100 mg contém:
lamotrigina.....100 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 200 mg contém:
lamotrigina.....200 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Excipientes: carbonato de cálcio, hidroxipropilcelulose, silicato de alumínio e magnésio, amidoglicolato de sódio, povidona, sacarina sódica, aroma de groselha preta, estearato de magnésio e água purificada*.

* eliminada durante o processo de fabricação.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: Adultos e crianças acima de 12 anos

Lamictal[®] é indicado como adjuvante ou em monoterapia, para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

Epilepsia: crianças de 2 a 12 anos

Lamictal[®] é indicado como adjuvante no tratamento da epilepsia, para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

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 antiepilépticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **Lamictal[®]**.

Transtorno bipolar: adultos (acima de 18 anos)

Lamictal[®] é indicado na prevenção de episódios de alteração do humor, em pacientes com transtorno bipolar, predominantemente para prevenir os episódios depressivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno bipolar

O efeito da lamotrigina na prevenção de recaídas e recorrências de episódios de alteração do humor no Transtorno Afetivo Bipolar tipo I (TAB I) foi avaliado em dois estudos clínicos, multicêntricos, duplo-cegos, placebo e lítio controlados, randomizados, com duração de 18 meses, em pacientes com diagnóstico de TAB e episódio recente de depressão (SCAB2003) e de hipomania ou mania (SCAB2006). As doses utilizadas foram doses fixas de lamotrigina 50, 200 ou 400 mg/dia (SCAB2003), dose flexível de lamotrigina 100-400 mg/dia (SCAB2006) e, em ambos, dose de lítio para fornecer concentração sérica de 0,8-1,1 mEq/litro ou placebo.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



O desfecho de eficácia primário desses estudos foi o tempo desde a randomização até a intervenção (adição de farmacoterapia ou eletroconvulsoterapia) para tratar um episódio de alteração do humor (depressivo, maníaco, hipomaníaco ou misto). **Lamictal**® foi estatisticamente superior ao placebo em prolongar o tempo até o episódio depressivo ($p = .047$, $p = .015$). Porém, em relação aos episódios de mania/hipomania e mistos, não houve diferença estatisticamente significativa (SCAB2003 e SCAB2006). Nesses estudos, **Lamictal**® não esteve associado com desestabilização, indução de episódios de mania ou hipomania. **Lamictal**® demonstrou eficácia na prevenção de recaídas e recorrências de episódios de depressão no Transtorno Afetivo Bipolar tipo I em pacientes com episódio recente de depressão (SCAB2003) e de hipomania ou mania (SCAB2006).

1. A Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled, Randomized, Fixed-dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine in the Long-term Prevention of Relapse and Recurrence of Depression and/or Mania in Subjects with Bipolar I Disorder. Study n° SCAB2003(105-605). Report n° RM2001/00214/00.
2. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Flexible-Dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine in the Long-Term Prevention of Relapse and Recurrence of Mania and/or Depression in Subjects with Bipolar I Disorder. Study SCAB2006 (105-606). Report n° RM1999/00423/00.

Epilepsia

Três estudos com nível de evidência A avaliaram a eficácia e tolerabilidade da lamotrigina em pacientes diagnosticados com epilepsia generalizada e parcial. O primeiro destes estudos avaliou 260 pacientes que foram randomizados para receber lamotrigina ou carbamazepina. O resultado obtido para epilepsia parcial, considerando pacientes livres de crises convulsivas no período de 24 semanas após a titulação do tratamento, foi de 48% dos pacientes tratados com lamotrigina e 51% daqueles tratados com carbamazepina. No grupo com epilepsia generalizada os resultados foram respectivamente, 78% e 76% [1]. O segundo destes estudos utilizou desenho semelhante, porém entre pacientes idosos e, à semelhança do estudo anterior, não reportou diferenças de eficácia significativas entre lamotrigina e carbamazepina [2]. O terceiro estudo comparativo entre lamotrigina e fenitoína com desenho semelhante aos anteriores também não demonstrou diferença significativa entre os grupos com relação ao controle das crises, com 43% dos pacientes no grupo lamotrigina e 36% no grupo fenitoína permanecendo livres de crises nas 24 semanas de acompanhamento [3].

[1] BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet*, 345(8948): 476-479, 1995.

[2] BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.

[3] STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia*, 40(5):601-7, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Modo de ação: os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial (ddp), estabilizando as membranas neuronais e inibindo a liberação de neurotransmissores, principalmente de glutamato, um aminoácido excitatório que desempenha papel-chave no desencadeamento de ataques epiléticos.

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 saudáveis, os resultados não diferiram daqueles obtidos com placebo, ao passo que 1000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a coordenação motora visual fina e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos. Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a coordenação motora visual fina e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina (em doses de 150 mg e 300 mg) não diferiram daqueles com placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem significativo metabolismo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém, a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, individualmente, esta concentração varia muito pouco.

Distribuição: a lamotrigina apresenta ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu deslocamento das mesmas resulte em toxicidade. Seu volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 L/kg.

Metabolismo: UDP-glucuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepilépticas. Dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação: o *clearance* (depuração) médio de adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente do material conjugado à glicuronídeo na urina. Menos de 10% da lamotrigina são

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretadas nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas. Em estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32%, quando comparado com os controles normais, porém os valores estão dentro da faixa da população em geral.

A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Populações de pacientes especiais

Crianças: o *clearance* ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores mais altos em crianças abaixo de 5 anos.

A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, como carbamazepina e fenitoína.

A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Idosos: resultados da análise farmacocinética de uma população, incluindo pacientes jovens e idosos com epilepsia, envolvidos nos mesmos estudos clínicos, indicaram que o *clearance* da lamotrigina não se altera em extensão clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o *clearance* aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min para pacientes com 20 anos até 31 mL/min para pacientes com 70 anos. O decréscimo após 48 semanas de tratamento foi de 10%, de 41 para 37 mL/min entre grupos jovens e idosos. Em adição, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após uma dose única de 150mg. O *clearance* médio nestes idosos (0,39 mL/min/kg) encontrou-se dentro da faixa dos valores médios de *clearance* (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos com adultos não idosos depois de uma dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: em 12 voluntários com insuficiência renal crônica, e em outros seis indivíduos em hemodiálise, foram administrados 100 mg de lamotrigina em dose única. O CL/F médio foi de 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33 mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise) e 1,57 mL/min/kg (durante hemodiálise), comparado a 0,58 mL/min/kg em voluntários saudáveis. As meias-vidas plasmáticas médias foram de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálises) e 13,0 h (durante a hemodiálise), comparado a 26,2 h em voluntários saudáveis. Na média, aproximadamente 20 % (faixa = 5,6 a 35,1) do total de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante uma sessão de hemodiálise de 4 horas de duração. Para esta população de pacientes, as doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas no regime anticonvulsivante dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal funcional significativa.

Pacientes com insuficiência hepática: estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O *clearance* mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (*Child-Pugh*), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos controle. As doses inicial, de escalonamento e de manutenção devem ser geralmente reduzidas à metade em pacientes com prejuízo hepático moderado (*Child-Pugh* grau B), e a 75% em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Lamictal® é contraindicado a indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina e a outros componentes da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 2 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema

Existem relatos de reações adversas dermatológicas que, geralmente, têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com **Lamictal®**. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e autolimitado. Entretanto, também foram relatados exantemas de pele graves que requeriam hospitalização e descontinuação de **Lamictal®**, incluindo exantemas com potencial risco de morte, como Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver Reações Adversas).

Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, o índice de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epiléticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (1:1000).

Em estudos clínicos com pacientes com transtorno bipolar, a incidência de exantema grave foi de 1:1000.

O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos. Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100.

Em crianças, a presença inicial de exantema pode ser confundida com infecção. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras oito semanas de tratamento.

Além disso, o risco global de aparecimento de um exantema pode estar fortemente associado a:

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



- altas doses iniciais de lamotrigina e doses que excedam o escalonamento de doses recomendado (ver Posologia e Modo de Usar)
- uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou *rash* cutâneo a outras drogas antiepiléticas, já que a frequência de *rash* não grave após tratamento com **Lamictal**® foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou *rash*.

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. É recomendado que **Lamictal**® não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com **Lamictal**®, a menos que o benefício se sobreponha claramente ao risco.

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 (ver Reações Adversas). A síndrome mostra um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à falência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes, mesmo que não ocorra exantema. 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 meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição à lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite asséptica relacionada ao tratamento prévio com lamotrigina.

Risco de suicídio

Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.

De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de idéias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo **Lamictal**®.

Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, incluindo epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados controlados com placebo com DAEs (inclusive lamotrigina) também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamento suicidas. Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Agravamento clínico no transtorno bipolar

Pacientes recebendo **Lamictal**® para transtorno bipolar devem ser rigorosamente monitorados para detecção do agravamento clínico (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e suicidalidade, sobretudo no início de um ciclo de tratamento ou na ocasião em que a dose for modificada. Alguns pacientes, como aqueles com histórico de comportamento ou pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes apresentando grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, podem correr maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento.

Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser alertados sobre a necessidade de monitoramento para detecção de qualquer agravamento da doença (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideia/comportamento suicida ou ideia de ferir a si mesmos e buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas se apresentarem.

Deve-se considerar cuidadosamente a modificação do esquema terapêutico, incluindo a possibilidade de descontinuação da medicação, em pacientes que experimentarem agravamento clínico (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicidas, sobretudo se esses sintomas forem graves, de início abrupto ou se não faziam parte dos sintomas do paciente.

Contraceptivos hormonais

Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de **Lamictal**®:

Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e façam uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dosagem ver Posologia e Modo de Usar- Recomendações gerais para populações de pacientes especiais.

Os médicos devem garantir acompanhamento clínico apropriado à mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com **Lamictal**®, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.

Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito do **Lamictal**® na eficácia de contraceptivos hormonais:

Estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou que, quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação, há discreto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



FSH e LH séricos (ver Interações Medicamentosas). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de essas alterações resultarem na diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e **Lamictal®**. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2).

A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver Interações Medicamentosas). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de **Lamictal®** com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo a dofetilida não é recomendado

Diidrofolato redutase

Lamictal® é um fraco inibidor de 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 de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal

Em estudos com 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 glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo 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

Como ocorre com outras drogas antiepilépticas, a suspensão abrupta de **Lamictal®** pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de **Lamictal®** deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.

Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epilético, podem levar à rhabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes têm ocorrido em associação com o uso de **Lamictal®**.

Transtorno bipolar

Crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade):

Tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamento e comportamento suicidas em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros distúrbios psiquiátricos.

Testes laboratoriais

Lamictal® tem demonstrado interferir em testes rápidos de urina usados para detecção de drogas, podendo resultar em falsos positivos, particularmente para fenclidina. Um método químico alternativo mais específico deve ser utilizado para confirmar um resultado positivo.

Gravidez e lactação

A administração de **Lamictal®** não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito do **Lamictal®** sobre a fertilidade humana.

Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros de gravidezes prospectivas, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas ao **Lamictal®** usado em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, esses dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênicas maiores. Embora dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo de caso-controlado completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de **Lamictal®** em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de **Lamictal®**.

Como a maioria das drogas, **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.

As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com **Lamictal®**.

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. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.

O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos nos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses maiores que as doses terapêuticas para seres humanos, não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

Categoria C de risco na gravidez

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito de **Lamictal**® sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com **Lamictal**®, eventos adversos neurológicos, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com **Lamictal**® antes de dirigir e operar máquinas. Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepiléticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A UDP-glicuronil transferase foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina causa indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas hepáticas de metabolização oxidativa de drogas. Interações entre a lamotrigina e drogas metabolizadas pela enzima citocromo P450 são improváveis. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Tabela 1: Efeito de outras drogas na glicuronidação da lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar)

| Drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina | Drogas que induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina | Drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina |
|--|--|---|
| valproato | carbamazepina fenitoína primidona fenobarbital rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel** | lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol |

*Para orientações de dosagem, ver Posologia e Modo de usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais

**outros contraceptivos orais e terapias de reposição hormonal não foram estudados, embora possam afetar os parâmetros farmacocinéticos de forma similar: ver Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais (Mulheres tomando contraceptivos hormonais) e Advertências e Precauções – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo DAEs (ver Posologia e Modo de Usar)

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes. Alguns agentes antiepiléticos (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas hepáticas de metabolização de drogas, induzem a glicuronidação da lamotrigina, aumentando seu metabolismo.

Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1.200 mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina, e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina.

Em estudo com voluntários saudáveis, a administração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e **Lamictal**® (100 mg, duas vezes ao dia por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.

Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam **Lamictal**® isolada ou juntamente com gabapentina, o *clearance* da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.

Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas, avaliando-se as concentrações séricas de ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não há interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina. Entretanto, a administração de lamotrigina resultou em aumento de 15% nas concentrações de topiramato.

Em estudo com pacientes com epilepsia, a administração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com **Lamictal**® (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.

Apesar de terem sido relatadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afeta as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos *in vitro* indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.

Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos, e houve somente leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. Em geral, espera-se que um efeito dessa magnitude não seja clinicamente relevante. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.

Doses múltiplas orais de Lamictal® (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1 (um) de 20 quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando Lamictal® foi administrado isoladamente.

Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina ($> / = 100$ mg / dia), as doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg / dia para uma dose alvo de 30 mg / dia ao longo de 7 dias período e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na $C_{\text{máx}}$ e AUC da lamotrigina foi observada. Não se espera que um efeito dessa magnitude tenha alguma consequência clínica

Experimentos de inibição *in vitro* indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetado pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriu que a lamotrigina não reduz o *clearance* das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos *in vitro* também sugerem que é improvável que o *clearance* da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

Interações com contraceptivos hormonais

Efeito de contraceptivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina:

Em estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no *clearance* oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e na $C_{\text{máx}}$, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia. Ver Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais – (Mulheres tomando contraceptivos hormonais) e Advertências e Precauções – Contraceptivos hormonais.

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais:

Em estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol do contraceptivo oral combinado. Um discreto aumento no *clearance* oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e na $C_{\text{máx}}$ do levonorgestrel, respectivamente. Medidas das concentrações séricas de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicaram certa perda da supressão da atividade hormonal ovariana em algumas mulheres, embora a medida da progesterona sérica tenha indicado que não houve evidência hormonal de ovulação em nenhuma das 16 voluntárias. O impacto do discreto aumento do *clearance* do levonorgestrel e das alterações das concentrações séricas de FSH e LH na atividade ovulatória é desconhecido (ver Advertências e Precauções). O efeito de doses diferentes de 300 mg/dia de lamotrigina não foi estudado, e estudos com outras formulações hormonais femininas não foram conduzidos.

Interações envolvendo outras medicações

Em estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que 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 em uso conjunto com indutores de glicuronidação (ver Posologia e Modo de Usar).

Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziram aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (ver Posologia e Modo de Usar).

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, atazanavir/ritonavir (300 mg/100mg) reduziram a área sob a curva (AUC) e a $C_{\text{máx}}$ de Lamictal® (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (veja Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).

Os dados da avaliação *in vitro* do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabólito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor mais potente de OCT 2 que a cimetidina, com valores IC_{50} de 53,8 μM e 186 μM , respectivamente (ver Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / características organolépticas

Os comprimidos de Lamictal® são brancos a quase brancos marcados nos dois lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL[®] comprimido dispersível



Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Lamictal[®] comprimido dispersível pode ser mastigado, disperso em um pequeno volume de água (no mínimo, a quantidade suficiente para cobrir o comprimido) ou engolido inteiro com um pouco de água.

Lamictal[®] não deve ser partido ou fracionado. Se uma dose calculada de **Lamictal[®]** (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

Reintrodução da terapia

Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento da dose ao reintroduzir a terapia com **Lamictal[®]**, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao se exceder a dose recomendada para o escalonamento de **Lamictal[®]** (ver Advertências e Precauções). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo exceder cinco meias-vidas (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas), **Lamictal[®]** deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

Recomenda-se que **Lamictal[®]** não seja reiniciado em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com **Lamictal[®]**, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia

Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com **Lamictal[®]**, ou quando outra droga antiepiléptica (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas).

– Dosagem em monoterapia: adultos e crianças acima de 12 anos de idade

A dose inicial de **Lamictal[®]** em monoterapia é de 25 mg uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção, para se alcançar uma resposta ideal, é de 100-200mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes necessitam de até 500 mg/dia de **Lamictal[®]** para alcançar a resposta desejada.

Devido ao risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

– Dosagem em terapia combinada: adultos e crianças acima de 12 anos

Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepiléptica (DAE), a dose inicial de **Lamictal[®]** deve ser de 25mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de **Lamictal[®]** é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.

A partir daí, a dose deve ser aumentada, até um máximo de 100mg a cada uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg /dia, administrados em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 700mg/dia de **Lamictal[®]** para alcançar a resposta desejada.

Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), a dose inicial de **Lamictal[®]** é 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida 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 uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg /dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 2 – Regime de tratamento recomendado em epilepsia para adultos e maiores de 12 anos

| Regime de tratamento | Semanas 1 + 2 | Semanas 3 + 4 | Dose de manutenção |
|--|---|---------------------------|--|
| Monoterapia | 25 mg (uma vez ao dia) | 50 mg (uma vez ao dia) | 100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas. |
| Terapia combinada com valproato, independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante | 12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados) | 25 mg (uma vez ao dia) | 100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas. |

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



| | | | | |
|---|--|---------------------------|------------------------------------|--|
| Terapia combinada sem valproato | Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 25 mg (uma vez ao dia) | 50 mg (uma vez ao dia) | 100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas. |
| | Este regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina | 50 mg (uma vez ao dia) | 100 mg (duas doses fracionadas) | 200-400 mg (duas doses fracionadas) Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas. |
| Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato. | | | | |

Devido ao risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

– Dosagem em terapia combinada na epilepsia: crianças de 2 a 12 anos:

Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepiléptica (DAE), a dose inicial de **Lamictal**® deve ser de 0,15 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia por duas semanas, seguida 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 para se obter uma resposta ótima é de 1-5 mg/kg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, até um máximo de 200 mg/dia.

Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) 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, seguida 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 uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 5-15 mg/kg/dia, fracionados 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 (ver Interações Medicamentosas), a dose inicial de **Lamictal**® é de 0,3 mg/kg de peso corporal/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, por duas semanas, seguida 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 uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima 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.

Tabela 3: Regime de tratamento recomendado para crianças entre 2 e 12 anos de idade (dose diária total em mg/kg de peso corporal/dia).

| Regime de tratamento | Semanas 1 + 2 | Semanas 3 + 4 | Dose de manutenção |
|--|---|--|---|
| Terapia combinada com valproato, independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante | 0,15 mg/kg (uma vez ao dia) | 0,3 mg/kg (uma vez ao dia) | Aumentos de 0,3mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 1-5 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 200mg/dia |
| Terapia combinada sem valproato | Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 0,3 mg/kg (em uma dose ou divididos em duas doses) | 0,6 mg/kg (em uma dose ou divididos em duas doses) |
| | Este regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 0,6 mg/kg (em duas doses fracionadas) | 1,2 mg/kg (em duas doses fracionadas) |

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.

Devido ao risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (ver Advertências e Precauções).

É possível que pacientes com idade entre 2-6 anos requeiram doses de manutenção que estão no final da faixa de doses recomendadas.

– Monoterapia e terapia combinada na epilepsia: crianças menores 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 acima de 18 anos de idade

A lamotrigina é recomendada para uso em pacientes bipolares com risco de futuros episódios depressivos.

O regime de transição descrito a seguir deve ser observado para prevenir a recorrência de episódios de depressão. O regime de transição envolve o escalonamento da dose de lamotrigina para a estabilização ao longo de seis semanas (ver Tabela 4), após a qual outras drogas psicotrópicas ou antiepiléticas podem ser retiradas, se clinicamente indicado (ver Tabela 5).

A terapia concomitante deve ser considerada para a prevenção de episódios de mania, uma vez que a eficácia da lamotrigina na mania não foi estabelecida conclusivamente.

| Tabela 4: Escalonamento de dose recomendada para a manutenção da dose diária total de estabilização para adultos (acima de 18 anos de idade) no tratamento do transtorno bipolar Regime de tratamento | Semanas 1-2 | Semanas 3-4 | Semana 5 | Dose de estabilização (Semana 6)* |
|---|---------------------------------------|--|---|---|
| -Terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato | 12,5 mg (25 mg em dias alternados) | 25 mg (uma vez ao dia) | 50 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) | 100 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) (dose máxima diária de 200 mg) |
| - Terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina em pacientes não fazendo uso de valproato. Esse regime de doses deve ser usado com: -fenitoína -carbamazepina -fenobarbital -primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 50 mg (uma vez ao dia) | 100 mg (fracionados em duas doses) | 200 mg (fracionados em duas doses) | 300 mg na Semana 6, aumentando para 400 mg/dia se necessário, na Semana 7. (fracionados em duas doses) |
| - Monoterapia com Lamictal® ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 25 mg (uma vez ao dia) | 50 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) | 100 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) | 200 mg (faixa de 100-400mg) (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) |

Nota: Em pacientes utilizando DAEs onde a interação farmacocinética com a lamotrigina não é conhecida, deve ser utilizado o escalonamento de doses recomendado para a associação lamotrigina/valproato.

* A dose alvo de estabilização irá variar de acordo com a resposta clínica.

Terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina (por exemplo, valproato):

A dose inicial de lamotrigina é de 25 mg em dias alternados, durante duas semanas, seguida de 25 mg uma vez por 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 usual para alcançar a resposta ótima é de 100 mg/dia uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Entretanto, a dose pode ser aumentada para um máximo diário de 200 mg, dependendo da resposta clínica.

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



Terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina em pacientes que não estejam fazendo uso de valproato:

Esse regime de doses deve ser usado com fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona e outras drogas conhecidas que induzem a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)

Nos pacientes fazendo uso de drogas indutoras da glicuronidação da lamotrigina e que não estejam fazendo uso de valproato a dose inicial de lamotrigina é de 50 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguida 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 para alcançar uma resposta ótima é de 400 mg/dia, divididos em duas doses, que podem ser tomados na Semana 7.

Monoterapia com Lamictal® ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas):

A dose inicial de Lamictal® é de 25 mg uma vez por dia, durante duas semanas, seguida 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 para alcançar uma resposta ótima é de 200 mg/dia 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, como demonstrado no esquema de doses abaixo (ver Tabela 5):

Tabela 5: Dose diária total de manutenção na estabilização do transtorno bipolar após a retirada de drogas psicotrópicas ou antiepiléticas concomitantes.

| Regime de tratamento | Semana 1 | Semana 2 | Semana 3 em diante* |
|--|--|---|---------------------|
| - Após a retirada de inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato. | Dobrar a dose de estabilização, sem exceder 100 mg/semana, i.e., 100 mg/dia da dose alvo de estabilização será aumentada na Semana 1 para 200 mg/dia | Manter esta dose (200 mg/dia) (fracionados em duas doses) | |
| - Após a retirada de indutores da glicuronidação da lamotrigina, dependendo da dose original. Esse regime de doses deve ser usado com: -fenitoína -carbamazepina -fenobarbital -primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 400 mg | 300 mg | 200 mg |
| | 300 mg | 225 mg | 150 mg |
| | 200 mg | 150 mg | 100 mg |
| - Após a retirada de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | Manter dose alvo alcançada no escalonamento de dose (200 mg/dia) (fracionados em duas doses) (faixa de 100-400 mg) | | |
| Nota: Em pacientes utilizando DAEs onde a interação farmacocinética com a lamotrigina não é conhecida, o regime de tratamento recomendado para Lamictal® é inicialmente manter a dose atual e ajustar o tratamento com base na resposta clínica. | | | |

* a dose pode ser aumentada para 400 mg/dia, se necessário.

- Após a retirada da terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, 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.

- Após a retirada da terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina, dependendo da dose de manutenção original:

Esse regime de doses deve ser usado com fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona ou com outras drogas indutoras da glicuronidação de Lamictal® (ver Interações Medicamentosas).

A dose de Lamictal® deve ser gradualmente reduzida durante três semanas quando o indutor da glicuronidação for retirado.

- Após a retirada da terapia concomitante com outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas):

A dose alvo alcançada no programa de escalonamento de dose deve ser mantida durante a retirada da outra medicação.

- Ajuste da dose diária de lamotrigina em pacientes com transtorno bipolar após a adição de outros medicamentos:

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde

LAMICTAL® comprimido dispersível



Não há experiência clínica no ajuste da dosagem diária de lamotrigina após a adição de outros medicamentos. Entretanto, baseado em estudos de interações medicamentosas, as seguintes recomendações devem ser feitas (ver Tabela 6, abaixo):

Tabela 6: Ajuste da dose diária de lamotrigina em pacientes com transtorno bipolar após a adição de outros medicamentos:

| Regime de tratamento | Dose atual de estabilização de lamotrigina (mg/dia) | Semana 1 | Semana 2 | Semana 3 em diante |
|---|---|----------|-------------------------------|--------------------|
| - Adição de inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato, dependendo da dose original de Lamictal® | 200 mg | 100 mg | Manter esta dose (100 mg/dia) | |
| | 300 mg | 150 mg | Manter esta dose (150 mg/dia) | |
| | 400 mg | 200 mg | Manter esta dose (200 mg/dia) | |
| - Adição de indutores da glicuronidação da lamotrigina em pacientes que não estejam fazendo uso de valproato e dependendo da dose original de Lamictal®. Esse regime de doses deve ser usado com: -fenitoína -carbamazepina -fenobarbital -primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | 200 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg |
| | 150 mg | 150 mg | 225 mg | 300 mg |
| | 100 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg |
| -Adição de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas) | Manter a dose alvo alcançada no escalonamento de dose (200 mg/dia) (faixa 100-400 mg) | | | |
| Nota: Em pacientes utilizando DAEs onde a interação farmacocinética com a lamotrigina não é conhecida, deve ser utilizado o escalonamento de doses recomendado para a associação lamotrigina/valproato. | | | | |

Descontinuação de Lamictal® em pacientes com transtorno bipolar:

Em ensaios clínicos, não houve aumento na incidência, gravidade ou tipo de eventos adversos após a retirada abrupta de Lamictal® em relação ao placebo. Portanto, os pacientes podem interromper o tratamento com Lamictal® sem redução prévia da dose.

Transtorno bipolar: crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade):

Lamictal® não é indicado no tratamento de transtorno bipolar para crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver Advertências e Precauções).

A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para esta faixa etária no tratamento do transtorno bipolar. Portanto, não se pode fazer recomendação de dosagem.

Recomendações gerais de posologia para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais

Iniciando o tratamento com Lamictal® em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:

Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas), nenhum ajuste nas diretrizes recomendadas para o escalonamento de dose de Lamictal® deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina; ou de Lamictal® ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina. (ver Tabela 2, para pacientes com epilepsia, e Tabela 4, para pacientes com transtorno bipolar).

Iniciando o uso de contraceptivos hormonais 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 (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, 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 contraceptivos hormonais 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 (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que seja feita a 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 com atazanavir/ritonavir

Apesar do atazanavir/ritonavir terem mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de Lamictal® deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina; ou de **Lamictal**® ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

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 forem utilizados, ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)

Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática

As doses iniciais, de escalonamento e manutenção, devem ser geralmente 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). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal

Deve-se ter cautela ao administrar **Lamictal**® a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de **Lamictal**® devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (ver Advertências e Precauções). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido ou aberto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram divididas em duas seções específicas: epilepsia e transtorno bipolar, tomando por base as informações disponíveis atualmente. Entretanto, ambas seções devem ser consultadas quando se estiver considerando o perfil de segurança total da lamotrigina.

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas:

Muito comum: (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1.000 a <1/100), rara (> 1/10.000 a <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

Epilepsia:

Observadas durante estudos em monoterapia

Reação muito comum (>1/10): dor de cabeça

Reações comuns (>1/100 e <1/10): sonolência, insônia, tontura, tremor, náusea, vômito, diarreia

Reações incomuns (>1/1.000 e <1/100): ataxia, nistagmo, diplopia, visão turva

Observadas durante outras experiências clínicas

Reações muito comuns (>1/10): sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito

Reações comuns (>1/100 e <1/10): nistagmo, tremor, insônia, diarreia

Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000): meningite asséptica (ver Advertências e Precauções), conjuntivite

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson***, efeitos extrapiramidais***, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos.

Dados pós-comercialização

Reações muito comuns (>1/10): exantema cutâneo

Reações comuns (>1/100 e <1/10): agressividade, irritabilidade, fadiga

Reações raras (> 1/10.000 e <1.000): Síndrome de Stevens-Johnson

Reações muito raras (<1/10.000):

- necrólise epidérmica tóxica
- reações semelhantes ao lúpus
- tiques, alucinações, confusão
- testes de função hepática aumentados, disfunção hepática****, insuficiência hepática
- anormalidades hematológicas** (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade**

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



- Síndrome de hipersensibilidade** (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)**

*Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (*rashes* cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver Advertências e Precauções).

Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver Advertências e Precauções).

O risco de exantema global parece estar associado com:

- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar);
- uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Exantema tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos.**

**Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.

***Foi relatado que a lamotrigina pode piorar os sintomas parkinsonianos em pacientes com doença de Parkinson pré-existente. Há relatos isolados de efeitos extra-piramidais e coreoatetose em pacientes sem esta predisposição.

****A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.

Transtorno Bipolar

Para um perfil geral de segurança de **Lamictal**®, os efeitos indesejáveis abaixo devem ser considerados lado a lado daqueles observados na epilepsia.

Observadas durante estudos para transtorno bipolar

Reações muito comuns (>1/10): exantema*, dor de cabeça

Reações comuns (>1/100 a <1/10): agitação, sonolência, vertigem, artralgia, dor, dor lombar

Reação rara (> 1/10.000 a <1.000): Síndrome de Stevens Johnson

Observadas durante outras experiências clínicas

Reações muito raras (<1/10.000): pesadelos

*Quando todos os estudos de transtorno bipolar foram considerados (controlados e não-controlados), ocorreram exantemas em 12 % dos pacientes fazendo uso de **Lamictal**®, enquanto que, em estudos clínicos controlados em pacientes com transtorno bipolar, ocorreram exantemas em 8 % dos pacientes tomando **Lamictal**® e em 6 % dos pacientes tomando placebo.

Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Tem sido descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima incluindo casos fatais. A superdose tem resultado em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração do nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observada em pacientes em overdose.

No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0006

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Modelo de texto de bula – Profissional de Saúde LAMICTAL® comprimido dispersível



Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ - Inglaterra
ou
Fabricado por: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan – Polonia

Embalado por:
Glaxo Wellcome México S.A de C.V.
Calzada México – Xochimilco N° 4900, Col San Lorenzo Huipulco, México DF, C.P. 14370
México

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**
Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Lamictal_COM_DISP_GDS41_IP118_L0509



Modelo de texto de bula – Paciente LAMICTAL[®] comprimido dispersível



LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lamictal[®]

lamotrigina

APRESENTAÇÕES

Lamictal[®] 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg e 200 mg comprimidos dispersíveis são apresentados em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 5 mg contém:

lamotrigina.....5 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 25 mg contém:

lamotrigina.....25 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 50 mg contém:

lamotrigina.....50 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 100 mg contém:

lamotrigina.....100 mg
excipientes q.s.p*.....1 comprimido

Cada comprimido dispersível de **Lamictal[®]** 200 mg contém:

lamotrigina.....200 mg
excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: carbonato de cálcio, hidroxipropilcelulose, silicato de alumínio e magnésio, amidoglicolato de sódio, povidona, sacarina sódica, aroma de groselha preta, estearato de magnésio, e água purificada*.

* eliminada durante o processo de fabricação.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Lamictal[®] é usado para tratar crises epilépticas convulsivas parciais e crises generalizadas. Previne também os episódios de alteração do humor, especialmente episódios depressivos, em pacientes adultos com transtorno bipolar.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina, principal substância presente em **Lamictal[®]**, age nas células nervosas, inibindo a liberação de substâncias capazes de provocar ataques epilépticos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve tomar **Lamictal[®]** caso tenha hipersensibilidade (alergia) conhecida a qualquer componente da fórmula. Crianças com menos de 2 anos de idade também não devem usar **Lamictal[®]**.

Modelo de texto de bula – Paciente LAMICTAL[®] comprimido dispersível



Este medicamento é contraindicado para crianças com menos de 2 anos de idade.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes de tomar **Lamictal[®]** comprimido dispersível seu médico precisa saber:

- Se você tiver qualquer problema nos rins ou fígado
- Se você já desenvolveu uma erupção cutânea depois de tomar lamotrigina ou outro medicamento para tratamento do transtorno bipolar ou da epilepsia.
- Se você já desenvolveu meningite depois de utilizar lamotrigina (veja a descrição dos sintomas na seção 8 desta bula).
- Se você estiver utilizando outro medicamento que contém lamotrigina.

Informe o seu médico se alguma das situações acima se aplicar a você. Seu médico pode considerar diminuir a dose.

Erupções cutâneas (exantema)

Existem relatos de reações adversas na pele que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com **Lamictal[®]**. A maioria das erupções cutâneas (exantema) é leve. No entanto, foram relatados casos em que houve a necessidade de interrupção do tratamento com **Lamictal[®]**.

Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem essas reações devem ser rapidamente avaliados pelo médico, e o uso de **Lamictal[®]**, descontinuado, a menos que a reação se mostre claramente não relacionada ao medicamento. É recomendado que **Lamictal[®]** não seja reiniciado caso a terapia tenha sido suspensa por ter ocorrido exantema no tratamento anterior com **Lamictal[®]**, a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

Risco de suicídio

Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade. Portanto, se você utiliza ou cuida de algum paciente que utiliza **Lamictal[®]**, procure o médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

Transtorno bipolar

Observe quaisquer sinais de agravamento e/ou desenvolvimento de novos sintomas, surgimento de ideia/comportamento suicida ou ideia de ferir a si mesmo. Caso você use ou cuide de algum paciente que use **Lamictal[®]** e observe um destes sinais, procure assistência médica imediatamente.

Contraceptivos hormonais

Informe seu médico se você faz uso de algum contraceptivo hormonal (medicamento utilizado para evitar gravidez). Os médicos devem garantir acompanhamento clínico apropriado à mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com **Lamictal[®]**, uma vez que ajustes na dose da lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.

Em caso de alteração no ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos, informe seu médico.

Substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT 2)

Lamictal[®] é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 e a coadministração com medicamentos excretados por esta via pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos destas drogas (ex: dofetilida).

Didrofolato Redutase

Lamictal[®] é um fraco inibidor de diidrofolato-redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados.

Insuficiência Renal

Em estudos com dose única, em pacientes com insuficiência renal terminal, as concentrações plasmáticas de lamotrigina não foram significativamente alteradas.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina

Modelo de texto de bula – Paciente LAMICTAL[®] comprimido dispersível



Lamictal[®] não deve ser administrado a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

Epilepsia

Não interrompa o uso de **Lamictal[®]**, pois isso pode provocar crises epiléticas. Converse com seu médico para que ele lhe forneça as orientações adequadas.

Testes laboratoriais

Lamictal[®] pode interferir no resultado de alguns testes laboratoriais usados para detectar drogas na urina, podendo gerar resultados falso positivo. Se você for realizar algum teste laboratorial, avise ao seu médico, hospital ou laboratório que está utilizando **Lamictal[®]**.

Lamictal[®] e outros medicamentos

Informe ao seu médico se você estiver utilizando, ou se utilizou recentemente outros medicamentos, inclusive os medicamentos obtidos sem prescrição médica.

Alguns medicamentos podem afetar o modo de ação de **Lamictal[®]** ou aumentar a probabilidade de efeitos colaterais.

Lamictal[®] também podem afetar o modo de ação de alguns medicamentos. Estes incluem:

- fenitoína, primidona ou fenobarbital, utilizados no tratamento da epilepsia;
- risperidona utilizada para tratamento de transtornos mentais;
- valproato e carbamazepina utilizados para tratar tanto epilepsia quanto os transtornos mentais;
- rifampicina (antibiótico);
- medicamentos utilizados para tratar HIV (combinação de lopinavir e ritonavir ou atazanavir e ritonavir).

Gravidez e lactação

Lamictal[®] não deve ser usado durante a gravidez, a menos que, na opinião do médico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer possível risco ao desenvolvimento do feto. Informe seu médico a ocorrência de gravidez durante o tratamento ou logo após seu término. Informe seu médico se você está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Existem dados disponíveis sugerindo que **Lamictal[®]** pode influenciar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas. Portanto, se você estiver utilizando **Lamictal[®]**, consulte seu médico antes de iniciar essas atividades.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento de seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Cuidados de conservação

Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido da luz e da umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos /características organolépticas

Os comprimidos dispersíveis de **Lamictal[®]** são brancos a quase brancos marcados nos dois lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Sempre utilize **Lamictal®** comprimido dispersível conforme a orientação do seu médico. Se você não tiver certeza sobre como utilizá-lo pergunte ao seu médico.

Pode demorar um pouco para seu médico encontrar a melhor dose de **Lamictal®** comprimido dispersível para você.

A dose vai depender de alguns fatores, tais como:

- sua idade e peso;
- se você estiver tomando **Lamictal®** com outros medicamentos;
- se você tiver alguma doença renal ou problema de fígado.

O seu médico irá prescrever uma dose baixa para iniciar o tratamento e aumentar gradualmente durante algumas semanas até atingir a dose que funciona para você (dose efetiva usual). Nunca tome mais **Lamictal®** comprimido dispersível do que o seu médico lhe prescreveu.

Posologia

Epilepsia

Adultos e adolescentes a partir de 12 anos de idade:

A dose efetiva usual de **Lamictal®** comprimido dispersível está entre 100 mg e 700 mg por dia.

Crianças de 2 a 12 anos de idade:

A dose efetiva usual de **Lamictal®** comprimido dispersível depende do peso corporal da criança. Geralmente está entre 1 mg e 10 mg por cada quilograma de peso da criança, até um máximo de 400 mg por dia.

Transtorno bipolar

Adultos a partir de 18 anos de idade:

A dose efetiva usual de **Lamictal®** comprimido dispersível está entre 100 mg e 400 mg por dia.

Crianças e adolescentes com 18 anos de idade ou menos:

Lamictal® não é recomendado para pacientes com 18 anos de idade ou menos.

Modo de uso

Tome a dose de **Lamictal®** uma ou duas vezes por dia conforme recomendado pelo seu médico. O medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos.

O seu médico pode solicitar que você inicie ou pare de utilizar algum medicamento dependendo da sua condição e da maneira que você responde ao o tratamento.

Lamictal® comprimido dispersível pode ser mastigado, disperso (dissolvido) em um pequeno volume de água (no mínimo, a quantidade suficiente para cobrir o comprimido) ou engolido inteiro com um pouco de água.

Lamictal® comprimido dispersível não deve ser partido ou fracionado (dividido). A dose a ser administrada deve ser igual ao menor número de comprimidos inteiros. Não há problema em ingerir **Lamictal®** junto com alimentos.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Caso você se esqueça de tomar uma única dose, tome assim que você se lembrar, a menos que a próxima dose deva ser tomada em menos de 4 horas. Nesse caso, não tome a dose que você esqueceu e tome a dose seguinte no horário normal. Nunca tome duas doses ao mesmo tempo.

Caso haja necessidade de você parar de tomar **Lamictal®**, isso deve ser feito de modo gradual. A retirada de **Lamictal®** não está associada com sinais ou sintomas de abstinência.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Epilepsia:

Reações observadas durante estudos em monoterapia

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- dor de cabeça

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- sonolência, insônia
- tontura, tremor
- enjojo, vômito, diarreia

Reações incomuns (ocorrem entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- ataxia (falta de coordenação dos movimentos musculares)
- diplopia (visão dupla), visão turva
- nistagmo (movimento involuntário dos olhos)

Reações observadas durante outras experiências clínicas

Reações muito comuns (ocorrem em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- sonolência
- ataxia (falta de coordenação dos movimentos musculares)
- vertigem (impressão de que tudo gira), dor de cabeça
- diplopia (visão dupla), visão turva
- enjojo, vômito

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- nistagmo (movimento involuntário dos olhos),
- tremor, insônia
- diarreia

Reações raras (ocorrem entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- meningite asséptica, uma inflamação nas membranas que cobrem o cérebro e a medula espinhal. Os principais sintomas são: febre, enjojo, vômito, dor de cabeça, rigidez na nuca e extrema sensibilidade à luz
- conjutivite

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- agitação
- inconstância
- distúrbios do movimento
- piora da doença de Parkinson, movimentos involuntários
- aumento na frequência das convulsões, pesadelos

Dados pós-comercialização

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- erupções cutâneas (exantema)

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)

- agressividade, irritabilidade, cansaço

Modelo de texto de bula – Paciente LAMICTAL® comprimido dispersível



Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- Síndrome de Stevens-Johnson

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

- necrólise epidérmica tóxica (uma forma grave de erupção na pele)
- reações semelhantes ao lúpus
- tiques, alucinações, confusão
- testes de função hepática aumentados (alteração nos exames do fígado), disfunção hepática, insuficiência hepática
- anormalidades hematológicas (alterações no exame de sangue)
- Síndrome de hipersensibilidade (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)

Transtorno Bipolar:

Para um perfil geral de segurança de Lamictal®, os efeitos indesejáveis abaixo devem ser considerados lado a lado daqueles observados na epilepsia.

Observadas durante estudos para transtorno bipolar

Reações muito comuns (ocorrem em 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): erupções na pele (exantema), dor de cabeça.

Reações comuns (ocorrem entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): agitação, sonolência, vertigem (tontura), artralgia(dor nas articulações), dor, dor lombar.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Síndrome de Stevens Johnson.

Observadas durante outras experiências clínicas

Reações muito raras (ocorrem em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento): pesadelos

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluído casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, falta de coordenação dos movimentos (ataxia), inconsciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes em overdose.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III. DIZERES LEGAIS



Modelo de texto de bula – Paciente **LAMICTAL[®] comprimido dispersível**

MS: 1.0107.0006

Farm. Resp.: Edinilson da Silva Oliveira

CRF-RJ N° 18875

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited
Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ - Inglaterra
ou

Fabricado por: GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznan – Polônia

Embalado por:

Glaxo Wellcome México S.A de C.V.

Calzada México – Xochimilco N° 4900, Col San Lorenzo Huipulco, México DF, C.P. 14370
México

Registrado e Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro - RJ

CNPJ: 33.247.743/0001-10

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

Lamictal_COM_DISP_GDS41_IPI18_L0509

