LAMITOR® CD

lamotrigina

Comprimido para suspensão - 25 mg
Comprimido para suspensão - 50 mg
Comprimido para suspensão - 100 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

LAMITOR® CD
lamotrigina

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LAMITOR® CD
lamotrigina

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES
Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens com 7 e 30 comprimidos.
Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagem com 30 comprimidos.
Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens com 7, 30 e 60 comprimidos.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido para suspensão de LAMITOR® CD 25 mg contém:
lamotrigina..... 25 mg
Excipientes: crospovidona, povidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, croscarmelose sódica, Trusil black current S4468 e estearato de magnésio.

Cada comprimido para suspensão de LAMITOR® CD 50 mg contém:
lamotrigina..... 50 mg
Excipientes: crospovidona, povidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, croscarmelose sódica, Trusil black current S4468 e estearato de magnésio.

Cada comprimido para suspensão de LAMITOR® CD 100 mg contém:
lamotrigina..... 100 mg
Excipientes: crospovidona, povidona, manitol, celulose microcristalina, aspartamo, croscarmelose sódica, Trusil black current S4468 e estearato de magnésio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Epilepsia: Adultos e crianças acima de 12 anos
LAMITOR® CD 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
LAMITOR® CD 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 epiléptico ter sido alcançado, durante terapia combinada, drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com LAMITOR® CD.

Transtorno bipolar: adultos (acima de 18 anos)
LAMITOR® CD 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

Adultos (a partir de 18 anos):

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.
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). A lamotrigina 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, lamotrigina não esteve associada com desestabilização, indução de episódios de mania ou hipomania. A lamotrigina 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 nº 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:
Estudos in vitro mostram que a lamotrigina exibe atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Ela inibe os canais de sódio cardíacos humanos com rápida cinética de abertura e fechamento e alta dependência de volagem, consistente com outros agentes antiarrítmicos de Classe IB. Em doses terapêuticas, a lamotrigina não reduziu a condução ventricular (ampliação do QRS) em pacientes saudáveis em um estudo QT completo; no entanto, em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante, a lamotrigina pode retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia.
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 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-glucoronil 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 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 (vide item 8. 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 (vide item 8. 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 150 mg. 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.

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.

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 iniciais, 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

LAMITOR® CD 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 lamotrigina. A maioria dos exantemas (rash) é leve e autolimitado. Entretanto, também foram relatados exantemas de pele graves que requeriam hospitalização e descontinuação de lamotrigina incluindo exantemas com potencial risco de morte, como Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (vide item 9. 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 epilépticos. 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:
- altas doses iniciais de lamotrigina e doses que excedam o escalonamento de doses recomendado (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)
- uso concomitante de valproato (vide item 8. 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 lamotrigina 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 LAMITOR® CD, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que LAMITOR® CD não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com LAMITOR® CD, a menos que o benefício se sobreponha claramente ao risco.

O exantema também tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos - incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas, hepáticas e renais e meningite asséptica (vide item 9. 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 LAMITOR® CD, 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 reexposição à lamotrigina.
A reexposição 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.
Em pacientes tratados com a lamotrigina, foi demonstrado que o alelo HLA-B*1502 nos indivíduos de origem asiática (principalmente chineses Han e tailandeses) está associado ao risco de desenvolver a síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET). Contudo, alguns pacientes com o alelo HLA-B*1502 não desenvolvem SJS/NET, e estas complicações podem ocorrer mesmo em pacientes sem este alelo que usam LAMITOR® CD. Os benefícios do tratamento com LAMITOR® CD em pacientes positivos para HLA-B*1502 devem ser cuidadosamente avaliados em relação ao risco de desenvolver SJS/NET.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de lamotrigina (vide item 9. REAÇÕES ADVERSAS). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.
Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de LAMITOR® CD deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

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 ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo LAMITOR® CD.
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 LAMITOR® CD 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 lamotrigina:
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 (vide item 6. 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 vide item 8. 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 LAMITOR® CD, 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 da lamotrigina 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 FSH e LH séricos (vide item 6. 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 LAMITOR® CD. 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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de LAMITOR® CD com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo, a dofetilida não é recomendada.

Diidrofolato redutase
A lamotrigina 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
LAMITOR® CD não deve ser administrado a pacientes que estejam sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina sem recomendação médica.

ECG Síndrome de Brugada
Uma associação muito rara com ECG padrão do tipo Brugada foi observada, embora uma relação causal não tenha sido estabelecida. Portanto, deve-se ter cautela com o uso de LAMITOR® CD em pacientes com Síndrome de Brugada.

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução
Testes in vitro mostraram que lamotrigina apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Com base nestes achados in vitro, lamotrigina comprimido para suspensão pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir pró-arritmia em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante. Portanto, qualquer benefício esperado ou observado de lamotrigina para esses pacientes deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de eventos cardíacos graves ou fatais. O uso concomitante de outros bloqueadores de canais de sódio pode aumentar ainda mais o risco de pró-arritmia.

Epilepsia
Como ocorre com outras drogas antiepilépticas, a suspensão abrupta de LAMITOR® CD pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de LAMITOR® CD deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.
Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes têm ocorrido em associação com o uso de lamotrigina.

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

Gravidez e lactação
A administração de lamotrigina não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito da lamotrigina sobre a fertilidade humana.
Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros de gravidezes prospectivas, documentaram resultados de cerca de 12.700 mulheres expostas a lamotrigina usada em monoterapia e politerapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, esses dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores na

monoterapia com lamotrigina. Embora dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo de caso-controle 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 lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de lamotrigina.
Como a maioria das drogas, a lamotrigina 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 LAMITOR® CD.
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.

Categoria de risco na gravidez: C
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores a 400 mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m^2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas 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.

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

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Contém aspartamo (edulcorante).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A uridina 5´-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibem a glicuronidação podem, portanto, afetar o clearance aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina causa indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR. Além disso, a Tabela 1 lista os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não se espera que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em nenhum impacto clínico. No entanto, deve-se considerar pacientes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 1: Efeito de drogas na concentração da lamotrigina (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR)

Drogas que aumentam a concentração da lamotrigina	Drogas que reduzem a concentração da lamotrigina	Drogas que têm pouco ou nenhum efeito na concentração 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 aripiprazol lacosamida perampanel paracetamol

*Para orientações de dosagem, vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais, adicionalmente para mulheres tomando contraceptivos orais vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo DAEs (vide item 8. 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 DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, induzem também as UGTs e, portanto, aumentam o metabolismo da lamotrigina. 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 sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e lamotrigina (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 lamotrigina 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 os 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 coadministração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.
Em estudo placebo-controlado, com pacientes no início de crises convulsivas parciais, a concentração plasmática da lamotrigina não foi afetada pelo uso concomitante de lacosamida (200, 400 ou 600 mg/dia).
Em uma análise conjunta de dados de três estudos clínicos placebo-controlado que investigavam o perampanel em terapia combinada em pacientes com início de crises convulsivas parciais e crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas primárias, a maior dose de perampanel avaliada (12 mg/dia) aumentou o clearance da lamotrigina em menos de 10%.
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 (vide item 8. 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.
Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima ($C_{máx}$) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.
Doses múltiplas orais de lamotrigina (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 lamotrigina foi administrada 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 $C_{máx}$ e AUC da lamotrigina foi observada.

Experimentos de inibição in vitro indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada 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 $C_{máx}$, 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. Vide itens 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais – (Mulheres tomando contraceptivos hormonais) e 5. 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 $C_{máx}$ 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 (vide item 5. 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 (vide item 8. 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).
Em estudo com voluntários adultos sadios, atazanavir/ritonavir (300 mg/100mg) reduziram a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).
Em um estudo em voluntários adultos saudáveis, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduz a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de lamotrigina até um média de 20% e 25%, respectivamente.
Resultados semelhantes foram observados em um estudo de modelagem farmacocinética baseado em fisiologia, que incluiu crianças (2 a 12 anos) e adultos (até 98 anos).

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 de OCT 2, com valor IC_{50} de 53,8 μM (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

LAMITOR® CD 25 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, plano com a borda chanfrada em ambos os lados.
LAMITOR® CD 50 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, plano com a borda chanfrada em ambos os lados.
LAMITOR® CD 100 mg: comprimido branco a quase branco, redondo, plano com a borda chanfrada em ambos os lados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LAMITOR® CD 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. Não tente administrar quantidades parciais dos comprimidos para suspensão.
LAMITOR® CD não deve ser partido ou fracionado. Se uma dose calculada de LAMITOR® CD (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 LAMITOR® CD, 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 LAMITOR® CD (vide item 5. 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 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas), LAMITOR® CD deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.
Recomenda-se que LAMITOR® CD não seja reiniciado em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com LAMITOR® CD, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia

Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com LAMITOR® CD, ou quando outra droga antiepilética (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).

Dosagem em monoterapia: adultos e crianças acima de 12 anos de idade
A dose inicial de LAMITOR® CD 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 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes necessitam de até 500 mg/dia de LAMITOR® CD para alcançar a resposta desejada.
Devido ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dosagem em terapia combinada: adultos e crianças acima de 12 anos
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de LAMITOR® CD deve ser de 25 mg, 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 25-50 mg, 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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de LAMITOR® CD 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 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 200-400 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 700mg/dia de LAMITOR® CD para alcançar a resposta desejada.

Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), a dose inicial de LAMITOR® CD 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.
Terapia combinada sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	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-

	(vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)			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 (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Dosagem em terapia combinada na epilepsia: crianças de 2 a 12 anos:
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de LAMITOR® CD 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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de LAMITOR® CD 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, administrados uma vez ao dia ou 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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), a dose inicial de LAMITOR® CD 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 (vide item 6. 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)	Aumentos de 0,6 mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 1-10 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 200 mg/dia.
	Este regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)	0,6 mg/kg (em duas doses fracionadas)	1,2 mg/kg (em duas doses fracionadas)	Aumentos de 1,2 mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 5-15 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 400 mg/dia.
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.				

* Se a dose calculada de lamotrigina não puder ser alcançada utilizando comprimidos inteiros, a dose deve ser arredondada para o comprimido inteiro mais próximo.

Devido ao risco de exantema (rash), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedidos (vide item 5. 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, lamotrigina não é indicada 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 da dose de manutenção ao longo de seis semanas (vide Tabela 4), após a qual outras drogas psicotrópicas ou antiepiléticas podem ser retiradas, se clinicamente indicado (vide 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 (a partir 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	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.

fazendo uso de valproato. Esse regime de doses deve ser usado com: - fenitoína - carbamazepina - fenobarbital - primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS)				(fracionados em duas doses)
- Monoterapia com LAMITOR® CD ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. 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 100-400 mg) (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.

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 (vide item 6. 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 fracionados 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 LAMITOR® CD ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS):
A dose inicial de LAMITOR® CD 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 (vide Tabela 5):

Tabela 5: Dose diária total de manutenção na estabilização em adultos (a partir de 18 anos) com 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 (vide item 6. 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 (vide item 6. 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 LAMITOR® CD 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 LAMITOR® CD (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS).
A dose de LAMITOR® CD 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 (vide item 6. 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:
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 (vide Tabela 6, abaixo):

Tabela 6: Ajuste da dose diária de lamotrigina em adultos (a partir de 18 anos) 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 LAMITOR® CD	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 LAMITOR® CD. Esse regime de doses deve ser usado com: - fenitoína - carbamazepina - fenobarbital - primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (vide item 6. 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 (vide item 6. 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 LAMITOR® CD em pacientes adultos com transtorno bipolar:
Em ensaios clínicos, não houve aumento na incidência, gravidade ou tipo de eventos adversos após a retirada abrupta de lamotrigina em relação ao placebo. Portanto, os pacientes podem interromper o tratamento com LAMITOR® CD sem redução prévia da dose.

Transtorno bipolar: crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade):
LAMITOR® CD não é indicado no tratamento de transtorno bipolar para crianças e adolescentes menores de 18 anos (vide item 5. 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 LAMITOR® CD em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:
Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o clearance da lamotrigina (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), nenhum ajuste nas diretrizes recomendadas para o escalonamento de dose de LAMITOR® CD 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 LAMITOR® CD ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina. (vide 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 LAMITOR® CD e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de LAMITOR® CD para valores duas vezes maiores (vide itens 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e 6. 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 LAMITOR® CD e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de LAMITOR® CD para valores até 50% menores (vide itens 5. 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 (vide item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS), nenhum ajuste no escalonamento de dose de LAMITOR® CD deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve 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 LAMITOR® CD ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que já tomam doses de manutenção de LAMITOR® CD e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de LAMITOR® CD 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 (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Insuficiência renal
Deve-se ter cautela ao administrar LAMITOR® CD a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de LAMITOR® CD devem ser baseadas no regime de DAEs dos pacientes. Doses de manutenção reduzidas podem ser eficazes para pacientes com insuficiência renal significativa (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, (vide item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propriedades Farmacocinéticas).

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia e transtorno bipolar foram divididas em duas seções específicas. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização para as duas indicações estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de 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:
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para epilepsia e devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para desordem bipolar e nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina:

Reação muito comum (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo[1]

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

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

Reações raras (> 1/10.000 e <1.000): Eritema multiforme**,** síndrome de Stevens-Johnson[1], nistagmo

Reações muito raras (<1/10.000):
- necrólise epidérmica tóxica[1]
- anormalidades hematológicas[2] (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade[3]
- Síndrome de hipersensibilidade[3] (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)
- tiques, alucinações, confusão
- testes de função hepática aumentados, disfunção hepática[4], insuficiência hepática
- reações semelhantes ao lúpus
- nefrite tubulointesticial[5]

[1] Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (rashs 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 (vide item 5. 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 (vide item 5. 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 (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR);
- uso concomitante de valproato (vide item 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Exantema tem sido relatado como parte de Reações Medicamentosas com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)
[2]Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS/ síndrome de hipersensibilidade[3] (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

[3] Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é 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.
[4] A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.
[5] Pode ocorrer em associação com uveite.

Transtorno Bipolar
As reações adversas a seguir foram identificadas durante estudos clínicos para desordem bipolar e devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para epilepsia e nos dados de pós-comercialização para um perfil de segurança global de lamotrigina:

Reações muito comuns (>1/10): exantema cutâneo[5], 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): Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson[5].
[5] Quando todos os estudos de transtorno bipolar foram considerados (controlados e não-controlados), ocorreram exantemas em 12% dos pacientes fazendo uso de lamotrigina, enquanto que, em estudos clínicos controlados em pacientes com transtorno bipolar, ocorreram exantemas em 8% dos pacientes tomando lamotrigina e em 6% dos pacientes tomando placebo.

Dados pós-comercialização
Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização para ambas as indicações. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos para desordem bipolar e epilepsia para um perfil de segurança global de lamotrigina.

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 incomuns (>1/1.000 e <1/100): fotossensibilidade

Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000): alopecia, meningite asséptica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), conjuntivite.

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson[6], efeitos extrapiramidais[6], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (vide item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES), pseudolinfoma, hipogamaglobulinemia.

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no portal da Anvisa.

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 observado 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

Registro: 1.0525.0073

Produzido por:
Torrent Pharmaceuticals Ltd.
Baddi - Índia

Importado e Registrado por:
Torrent do Brasil Ltda.
Barueri - SP
CNPJ 33.078.528/0001-32

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 01/10/2025.

SAC: 0800.7708818

BU-14

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**N° expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**N° expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
Versão atual	Versão atual	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VPS 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 9. Reações Adversas	VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
04/09/2025	1176702/25-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Atualização pela RDC 768. VPS: 5. Advertências e Precauções VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
17/04/2025	0528901/25-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VPS 5. Advertências e Precauções 9.Reações adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
21/10/2024	1441426/24-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VPS: 3.Características farmacológicas/ 9.Reações adversas VP: 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30

									comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
26/06/2024	0868030/24-4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VPS 5. Advertências e Precauções	VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
05/01/2024	0016129/24-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/08/2022	4626738/22-7	Modificação Pós-Registro - CLONE	05/06/2023	VPS: 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
30/08/2023	0923589/23-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VP: 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: 8. Posologia e Modo de usar 9. Quais os males que este medicamento pode me causar	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
19/05/2023	0507768/23-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	VPS: 3. Características farmacológicas	VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100

									mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
10/05/2022	2701992/22-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	18/01/2022	0229368/22-1	AE - Alteração - medicamentos e insumos farmacêuticos - importadora-endereço matriz	10/02/2022	- Dizeres legais	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
17/06/2021	2350380/21-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (264-21)	-	-	-	-	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções, Interações Medicamentosas, Posologia e modo de usar e Reações Adversas.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
05/05/2020	1397078/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (125-20)	-	-	-	-	VP: O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Advertências e precauções, Interações Medicamentosas e Reações Adversas.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
02/03/2020	0636944/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (049-20)	-	-	-	-	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Advertências e precauções e Reações Adversas.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.

15/03/2019	0231859/19-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (062-19)	-	-	-	-	VP: Quais os males que este medicamento pode me causar? VPS: Reações Adversas.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
03/08/2018	0769034/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12 (276-18)	-	-	-	-	VP: O que devo fazer antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? e Dizeres legais. VPS: Advertências e Precauções, Reações Adversas e Dizeres legais.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
			27/06/2018	0514385/18-3 0514402/18-7	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	27/06/2018			
13/03/2018	0192411/18-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (068-18)	02/03/2018	0160848/18-7 / 0160855/18-0	Alteração na AFE/AE - Responsável técnico	02/03/2018	Dizeres Legais	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
27/11/2017	2238178/17-3	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 (241-17)	06/09/2017	1897605/17-1	Modificação Pós-Registro - CLONE	27/11/2017	VP: Composição, O que devo saber antes de usar este medicamento? VPS: Composição, Interações medicamentosas, Cuidados de armazenamento do medicamento.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.
07/11/2017	2183530/17-6	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60-12 (218-17)	28/06/2016	1995004/16-7	Alteração na AE -	28/06/2016	Texto de bula conforme bula padrão publicada no Bulário em 04.02.2016.	VP e VPS	Comprimidos para suspensão 25 mg: embalagens contendo 7 e 30 comprimidos

					Responsável técnico		Dizeres legais		Comprimidos para suspensão 50 mg: embalagens contendo 30 comprimidos. Comprimidos para suspensão 100 mg: embalagens contendo 7, 30 e 60 comprimidos.