

NEURAL
(lamotrigina)

Comprimido

25 mg, 50 mg e 100 mg

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**NEURAL****lamotrigina****MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA****APRESENTAÇÕES**

Embalagens contendo 30 comprimidos de 25 mg ou 50 mg.

Embalagens contendo 30 ou 200 comprimidos de 100 mg.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS****COMPOSIÇÃO****Cada comprimido de 25 mg contém:**

lamotrigina 25 mg

excipiente qsp 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante amarelo D&C Laca nº 10, corante alumínio laca nº 6, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 50 mg contém:

lamotrigina 50 mg

excipiente qsp 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante amarelo D&C Laca nº 10, corante alumínio laca nº 6, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 100 mg contém:

lamotrigina 100 mg

excipiente qsp 1 comprimido

Excipientes: povidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, corante amarelo D&C Laca nº 10, corante alumínio laca nº 6, croscarmelose sódica, dióxido de silício e estearato de magnésio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Neural (lamotrigina) é uma droga antiepiléptica indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

Após o controle epilético ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **Neural**.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 crises epiléticas.

Farmacodinâmica: estudos *in vitro* mostram que a lamotrigina exibe atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapêuticamente relevantes. Ela inibe os canais de sódio cardíacos humanos com rápida cinética de abertura e fechamento e alta dependência de voltagem 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 saudáveis, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.

Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual 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 o placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo 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, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.

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

Metabolismo: UDP-glicuronil 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 antiepiléticas, e os 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 em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados 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 um 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, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver as seções **Posologia e Modo de Usar e Interações Medicamentosas**).

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 um valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, tais 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 testes, indicaram que o *clearance* da lamotrigina não se altera de modo clinicamente relevante. Após a administração de doses únicas isoladas, o *clearance* aparente decresceu em 12%, de 35 mL/min em pacientes com 20 anos para 31 mL/min em 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. Adicionalmente, a farmacocinética da lamotrigina foi estudada em 12 indivíduos idosos saudáveis, após 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 dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100 mg, a média do CL/F 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 a hemodiálise) comparada a 0,58 mL/min/kg em voluntários saudáveis. A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálise) e 13 h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2 h em voluntários saudáveis. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepilépticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

Pacientes com insuficiência hepática: um 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 (Classificação *Child-Pugh*), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*) e 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

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 a lamotrigina. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver **Reações Adversas**).

Nos adultos participantes dos estudos, utilizando as doses recomendadas, a incidência de exantema de pele grave foi de aproximadamente 1:500 em pacientes epiléticos. Aproximadamente metade desses casos foi relatada como SJS (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 uma 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 com lamotrigina.

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

- altas doses iniciais de lamotrigina;
- doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;
- 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 antiepilépticas, 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 da lamotrigina, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que lamotrigina não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com lamotrigina, a menos que o benefício se sobreponha ao risco.

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 (ver **Reações Adversas**). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência 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 lamotrigina deve ser 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 relacionada a tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistocitose hemofagocítica (HLH)

A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de lamotrigina (ver **Reações Adversas**). A HLH é uma síndrome de ativação imunopatológica, 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 lamotrigina 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 aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo lamotrigina.

Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo 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 comportamentos suicidas. Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas.

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 (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 em 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 dose, ver **Posologia e Modo de Usar**.

Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com lamotrigina, 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:

Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação há um modesto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver **Interações Medicamentosas**). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade dessas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e lamotrigina. 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 lamotrigina 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 da diidrofolato redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações 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

A lamotrigina não deve ser administrada 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 lamotrigina 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 terapêuticamente relevantes. Com base nestes achados *in vitro*, lamotrigina 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 antiepiléticas, a suspensão abrupta de lamotrigina pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de lamotrigina 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 rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de lamotrigina.

Testes de laboratório

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 prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas à lamotrigina usada em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores. Embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo 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, lamotrigina não deve ser usada 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 lamotrigina.

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 aos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores as doses de 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.

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

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 de características neurológicas, como vertigem e diplopia, têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com lamotrigina 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.

Este medicamento contém LACTOSE.

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 cause 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 na seção 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 (ver 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 fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gabapentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripripazol lacosamida perampanel paracetamol

*Para orientações de dosagem, ver **Posologia e Modo de Usar** – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais, adicionalmente para mulheres tomando contraceptivos orais ver também Advertências e Precauções – Contraceptivos hormonais.

Interações envolvendo drogas antiepiléticas - 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 DAEs (como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona), que induzem as enzimas do citocromo P450, também induzem 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 saudáveis, 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 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 existem interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado 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 lacosomida (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 reportadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepilépticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepilépticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos *in vitro* indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepilépticas 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 um 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), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg/dia para uma dose alvo de 30 mg/dia ao longo de um período de 7 dias 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 microsoma hepático humano, sugeriram 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 um 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 $C_{máx}$, 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 (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 um estudo com 16 voluntárias, a dose de equilíbrio de 300 mg de lamotrigina não afetou a farmacocinética do componente etinilestradiol na medicação associada. Um modesto aumento no *clearance* oral do componente levonorgestrel foi observado, resultando numa redução média de 19% e 12% na área sob a curva (AUC) e $C_{máx}$ 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 modesto 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 um 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 e indutores de glicuronidação competitivos (ver **Posologia e Modo de Usar**).

Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu 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 um estudo com voluntários adultos saudáveis, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu 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 (ver **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 uma média de 20% e 25%, respectivamente.

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 μ M (ver **Advertências e Precauções**).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

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

O prazo de validade do medicamento é 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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 **Neural 25 mg** são biconvexos, sulcado e de cor amarela.

Os comprimidos de **Neural 50 mg** são planos, sulcado e de cor amarela.

Os comprimidos de **Neural 100 mg** são planos, sulcado e de cor amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A lamotrigina deve ser engolida inteira, com o auxílio de um copo de água.

Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (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.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

Reintrodução da terapia

Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com lamotrigina, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de lamotrigina (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 **Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas**), lamotrigina deve ser escalonada à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

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

Epilepsia

Quando drogas antiepiléticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com lamotrigina ou quando outra droga antiepilética (DAE) é adicionada ao regime de tratamento contendo lamotrigina, deve-se considerar

os efeitos sobre a farmacocinética da lamotrigina (ver **Interações Medicamentosas**).

Dose em monoterapia

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

A dose inicial de lamotrigina 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 a 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 podem necessitar de até 500 mg/dia de lamotrigina para alcançar a resposta desejada.

Por conta do risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não deve ser excedido (ver **Advertências e Precauções**).

Dose 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 lamotrigina 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 fracionados em duas tomadas.

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 lamotrigina é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos 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 ou 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 700 mg/dia de lamotrigina 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 lamotrigina é 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada 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.

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

	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 em 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 em 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 (ver Interações Medicamentosas)	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
	Esse regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbitona 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 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.				

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

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais

– Iniciando o tratamento com lamotrigina 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 no escalonamento de dose de lamotrigina 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 lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

– Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de lamotrigina 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 lamotrigina e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina: Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de lamotrigina 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.

Administração com atazanavir/ritonavir

Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver **Interações Medicamentosas**), nenhum ajuste no escalonamento de dose de lamotrigina 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 lamotrigina ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

Em pacientes que já tomam doses de manutenção de lamotrigina e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de lamotrigina 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.

Insuficiência renal

Deve-se ter cautela ao administrar lamotrigina a pacientes com insuficiência renal. Em pacientes em estágio terminal de insuficiência renal, as doses iniciais de lamotrigina 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 **Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas**.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia estão descritas abaixo. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização 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 comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (> 1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

Epilepsia

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

Reações muito comuns (>1/10): dor de cabeça, exantema cutâneo¹

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): Síndrome de Stevens-Johnson¹, nistagmo

Reações muito raras (<1/10.000):

- necrólise epidérmica tóxica¹
- anormalidades hematológicas² (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associada ou não à síndrome de hipersensibilidade³
- Síndrome de hipersensibilidade³ (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 hepática⁴, insuficiência hepática
- reações semelhantes ao lúpus
- nefrite tubulointersticial⁵

¹Em 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 Reações Medicamentosas como eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos³ (ver **Advertências e Precauções**)

²Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS / síndrome de hipersensibilidade³ (ver **Advertências e Precauções**)

³Além disso, exantema também foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado 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.

⁴A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.

⁵Pode ocorrer em associação com uveíte.

Dados pós-comercialização

Esta seção inclui as reações adversas identificadas durante vigilância pós-comercialização. Estas devem ser consideradas junto às observadas nos estudos clínicos 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 raras (> 1/10.000 e <1/1000): alopecia, meningite asséptica (ver **Advertências e Precauções**), conjuntivite

Reações muito raras (<1/10.000): agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson⁵, efeitos extrapiramidais⁵, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfocitose hemofagocítica (ver **Advertências e Precauções**), hipogamaglobulinemia.

⁵Foi 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

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no 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.

Tratamento: no caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme 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

Reg. MS Nº 1.0298.0295

Farmacêutico Responsável: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº 10.446

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ: 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 701 1918

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



R_0295_07

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
		10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	3. Características farmacológicas 8. Posologia e modo de usar	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
17/08/2021	3233448/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
06/04/2021	1310674/21-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9- Reações Adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg

04/06/2020	1767860/20-9	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5-Advertências e Precauções 6- Interações Medicamentosas 9-Reações Adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
28/02/2020	0750592/20-2	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	4-Contraindicações 5-Advertências e Precauções 6- Interações Medicamentosas 9-Reações Adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
12/03/2019	0216495/19-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	9- Reações adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
04/09/2018	0863587/18-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do medicamento 5- Advertências e precauções 7- Cuidados de armazenamento do medicamento 9- Reações Adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
23/10/2017	2137047/17-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	6- Interações Medicamentosas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg

19/11/2016	2506884/16-9	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	1- Indicações 3- Características Farmacológicas 5- Advertências e Precauções 6- Interações Medicamentosas 8- Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
27/06/2016	1986876/16-6	10756 – SIMILAR Notificação de alteração de texto de bula para adequação à intercambialidade	-----	-----	-----	-----	I- Identificação do Medicamento	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
13/06/2016	1918418/16-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	2- Resultados de Eficácia 6- Interações Medicamentosas 8- Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
22/12/2015	1108383/15-2	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	I – Identificação do Medicamento 5- Advertências e Precauções 9- Reações Adversas	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
24/07/2014	0595845/14-8	10450 – SIMILAR– Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	5- Advertências e Precauções 8- Posologia e Modo de Usar	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg

23/04/2014	0305384/14-9	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à bula padrão de Lamictal (GlaxoSmithKline), publicada no bulário eletrônico da ANVISA.	VPS	Comprimido de 25 mg, 50 mg e 100 mg
------------	--------------	--	-------	-------	-------	-------	--	-----	--