

Lamictal®

Iamotrigina



Comprimidos

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Lamictal® 25 mg, 50 mg e 100 mg são apresentados em embalagens de 30 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

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

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

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

* celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, lactose monoidratada, estearato de magnésio, povidona, amidoglicolato de sódio.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (crianças acima de 12 anos)

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ações esperadas do medicamento: **Lamictal®** é usado como droga antiepileptica (DAE) no tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas. Pode ser instituído como monoterapia (única droga do tratamento) ou em terapia combinada (associado a outras drogas antiepilepticas).

Cuidados de armazenamento: mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

Prazo de validade: o prazo de validade é de 36 meses contados a partir da data de fabricação que se encontra impressa na embalagem externa do produto, juntamente com o número do lote. Não utilize medicamentos que estejam fora do prazo de validade, pois o efeito desejado pode não ser obtido.

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR
OBERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO**

Gravidez e lactação: informe seu médico da ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe seu médico se está amamentando. Este produto não deve ser usado durante a gravidez.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM
ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO DENTISTA.**

Cuidados de administração: siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. **Lamictal®** deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo com água.

Interrupção do tratamento: não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Reações adversas: informe seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis, tais como reações na pele, alterações na visão, tontura, sonolência, dor de cabeça, falta de firmeza nos movimentos, cansaço, alterações gástricas (no estômago) e intestinais e irritação/agressividade.

No caso de febre e/ou erupção cutânea, procure imediatamente o médico que o acompanha e que prescreveu **Lamictal®**, pois pode ser necessário suspender o uso da medicação.

Listagem completa e em ordem de freqüência estão descritas nas Reações Adversas das INFORMAÇÕES TÉCNICAS

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Ingestão concomitante com outras substâncias: informe seu médico sobre qualquer outro medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Contra-indicações e precauções: o uso de **Lamictal®** comprimidos é contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Este produto não deve ser usado por crianças com menos de 12 anos de idade.

Capacidade de dirigir e operar máquinas: existem dados disponíveis sugerindo que **Lamictal®** pode influenciar a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, portanto, se você estiver utilizando **Lamictal®**, consulte seu médico antes de iniciar estas atividades.

Superdosagem:

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima. A superdosagem resultou em sintomas que incluem sonolência, ataxia, inconsciência e coma. **Tratamento:** no caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados. Se indicado, deve ser feita lavagem gástrica.

**NÃO TOME MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO
PARA A SUA SAÚDE.**

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 representa papel-chave no desencadeamento de crises epiléticas.

Farmacodinâmica: em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos saudáveis, os resultados não diferiram daqueles obtidos com 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 que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto que os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles 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 uma ligação de 55% às proteínas plasmáticas, e é muito improvável que seu desligamento 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 inibidoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando co-administrada com valproato (ver *Posologia* e *Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação*).

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 a carbamazepina e a fenitoína. A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando co-administrada com o valproato (ver *Posologia*).

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 9 estudos com adultos não-idosos depois de dose única de 30 a 450 mg.

Pacientes com insuficiência renal: doze 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 hemodiálises), e 1,57 ml/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58 ml/min/kg em voluntários sadios. A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4h (entre as hemodiálises) e 13h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2h em voluntários sadios. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foi eliminada durante 4 horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais de **Lamictal®** devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepilepticas. 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. O escalonamento e a manutenção de doses geralmente devem ser reduzidos 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.

INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Adultos e crianças a partir de 12 anos: **Lamictal®** é uma droga antiepileptica indicada como adjuvante ou em monoterapia 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 antiepilepticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **Lamictal®**.

CONTRA-INDICAÇÕES

Lamictal® é contra-indicado em indivíduos com conhecida hipersensibilidade à lamotrigina ou a qualquer outro componente da formulação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Exantema

Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras 8 semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e auto-limitados, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de **Lamictal®** foram relatados. Estes 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 epilépticos. Aproximadamente metade destes casos tem sido reportados como SJS (1:1000).

O risco de exantema grave em crianças é maior 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 viral. Os médicos devem considerar a possibilidade de reação medicamentosa em crianças que desenvolvem sintomas de exantema e febre durante as primeiras 8 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;
- uso concomitante de valproato (ver *Posologia*).

Deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com história de alergia ou *rash* cutâneo a outras drogas antiepilepticas, já que a freqüência de *rash* não grave após tratamento com **Lamictal®** foi aproximadamente 3 vezes maior nestes pacientes do que naqueles 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 **Lamictal®** não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com **Lamictal®**, a menos que um benefício se sobreponha ao risco.

Exantema também tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas e hepáticas (ver *Reações Adversas*). A síndrome 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 **Lamictal®** deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.

Agravamento do quadro clínico e risco de suicídio

25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de idéias e comportamentos suicidas

(suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo **Lamictal®**. Também há evidências de que os pacientes com epilepsia apresentam um risco elevado para suicidalidade.

Os pacientes recebendo **Lamictal®** para o 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 um histórico de comportamento ou pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes apresentando um 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 desses pacientes) devem ser alertados sobre a necessidade de monitoramento para detecção de qualquer agravamento de suas condições (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de idéia/comportamento suicidas ou idéias 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, possivelmente, a 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.

A incidência de ideação e comportamento suicidas foi avaliada em uma análise combinada de estudos clínicos placebo-controlados com lamotrigina, envolvendo um total de 6.467 pacientes de várias indicações.

No subgrupo de estudos de transtorno bipolar, a taxa de eventos foi numericamente superior, porém não estatisticamente significativa, para lamotrigina (29/1212 [2,4%]), em comparação com placebo (19/1054 [1,8%]). Em uma análise combinada de indicações psiquiátricas, os eventos foram mais comuns no primeiro mês de tratamento em pacientes recebendo lamotrigina. Os eventos comportamentais foram mais comuns em pacientes do sexo masculino.

No subgrupo de estudos de epilepsia, não houve diferenças estatisticamente significativas na taxa de eventos entre lamotrigina e placebo. Embora o número de eventos de idéias e comportamento suicidas tenha sido muito baixo (6/1073 [0,6%] para lamotrigina e 2/805 [0,3%] para placebo) para permitir uma comparação definitiva entre os grupos de tratamento, a taxa de eventos relatada nesta análise da lamotrigina é consistente com um possível efeito de classe reportado pelo FDA, baseado em sua meta-análise de 11 medicamentos anticonvulsivantes, incluindo a lamotrigina.

Contraceptivos hormonais

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

Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver *Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interações*). 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 estejam em uso de contraceptivos hormonais que incluem uma semana de medicação inativa (ex., uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dosagem (ver *Posologia*).

Os médicos devem fornecer um acompanhamento clínico apropriado à mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com **Lamictal®**, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina podem ser necessários.

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

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

Um estudo interativo com 16 voluntárias saudáveis demonstrou 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 e Outras Formas de Interações*). 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 **Lamictal®**. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, ex.: sangramentos.

Dihidrofolato redutase

Lamictal® é um fraco inibidor da dihidrofolato 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 5 anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

Insuficiência renal

Em estudos com dose única, em pacientes com insuficiência renal terminal, as concentrações plasmáticas de lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, como é esperado que haja acúmulo do metabólito glicuronato, deve-se ter cuidado ao tratar pacientes com insuficiência renal.

Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina

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

Epilepsia

Como ocorre com outras drogas antiepilépticas, a suspensão abrupta de **Lamictal®** pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária uma interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de **Lamictal®** deve sofrer redução gradual ao longo de um período de 2 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 ao uso de **Lamictal®**.

Gravidez e lactação

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

Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros de gravidezes prospectivas, documentaram resultados de cerca de 2.000 mulheres expostas ao **Lamictal®** usado em monoterapia

durante o primeiro trimestre de gravidez. Os dados disponíveis até o momento não indicam um aumento substancial no risco de má-formação congênita associada ao uso de Lamictal®. ~~Foi relatado um registro isolado de aumento do risco de má-formações do tipo fissura oral. Foi observado aumento no risco de fendas orais associado ao uso de lamotrigina durante a gravidez.~~ O aumento no risco não foi confirmado durante a análise dos dados de outros 6 registros. Os dados relacionados ao uso de Lamictal® em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de Lamictal®.

Como a maioria das drogas, Lamictal® não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.

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

Há informação limitada sobre o uso da lamotrigina na lactação. Dados preliminares indicam que esta substância passa para o leite materno, normalmente em concentrações na ordem de 40-60% da concentração sérica. Em um pequeno número de bebês alimentados com leite materno, a concentração sérica de lamotrigina alcançou níveis compatíveis aos quais os efeitos farmacológicos podem ocorrer.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Dois estudos com voluntários demonstraram que o efeito do Lamictal® sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e o efeito de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com Lamictal®, eventos adversos de características neurológicas como vertigem e diplopia têm sido reportados. Desta forma, os pacientes devem avaliar como serão afetados pela terapia com Lamictal® antes de dirigir e operar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E OUTRAS FORMAS DE INTERAÇÃO

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

Tabela 2: Efeito de outras drogas na glicuronidação da lamotrigina (ver Posologia)

Drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina
valproato	carbamazepina fenitoína primidona	lítio bupropiona

	fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir Associação de etinilestradiol/levonorgestrel*	olanzapina oxcarbazepina felbamato gapabentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamide
--	--	---

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

Interações envolvendo DAEs (ver Posologia)

O valproato, que inibe a glicuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo e aumenta a meia-vida média da lamotrigina em cerca de duas vezes.

Alguns agentes antiepilepticos (tais como a fenitoína, a carbamazepina, o fenobarbital e a primidona) que induzem as enzimas hepáticas de metabolização de drogas, induzem a glicuronidação da lamotrigina, aumentando o seu metabolismo.

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

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

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

Interações potenciais entre levetiracetam e a lamotrigina foram pesquisadas avaliando as concentrações séricas de ambos os agentes durante um estudo clínico placebo controlado. Estes

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 foram afetadas pela administração concomitante com pregabalina (300 mg três vezes ao dia).

O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina, enquanto foi observado um aumento de 15% nas concentrações de topiramato.

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

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

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia)

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante 6 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 (ASC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.

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

Doses múltiplas orais de **Lamictal®** 400 mg por dia não tiveram efeito clínico significante na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a co-administração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência comparado a 1 de 20 quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum quando **Lamictal®** foi administrado isoladamente.

Experimentos de inibição *in vitro* indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela co-incubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol obtidos de microssoma 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 um aumento no *clearance* oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (ASC) e $C_{\text{máx}}$, respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (ex: 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 co-terapia (veja *Posologia - Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais e Advertências – 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 (ASC) 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 *Precauções e Advertências*). 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*).

Em um 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*).

REAÇÕES ADVERSAS

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar os efeitos indesejáveis: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100, <1/10), incomuns (>1/1.000,<1/100), raros (> 1/10.000, <1/1.000), muito raros (<1/10.000).

Epilepsia

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Durante ensaios clínicos em monoterapia:

Muito comum: exantema cutâneo.

Durante outros estudos clínicos:

Muito comum: exantema cutâneo.

Raro: Síndrome de Stevens-Johnson.

Muito raro: necrólise epidérmica tóxica.

Em estudos clínicos duplo-cegos, 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 8 semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver *Precauções e Advertências*).

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 *Precauções e Advertências*).

O risco de exantema global parece estar associado com:

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

Exantemas têm sido relatados como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos (ver *Distúrbios do sistema imunológico***).

Distúrbios do sistema sangüíneo e linfático

Muito raros: anormalidades hematológicas incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, agranulocitose.

Anormalidades hematológicas podem ou não estar associadas à síndrome de hipersensibilidade (ver *Distúrbios do sistema imunológico***).

Distúrbios do sistema imunológico

Muito raros: Síndrome de hipersensibilidade** (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sangüíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla dos órgãos).

**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 disseminada (CID) e insuficiência múltipla dos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (ex.: febre e linfadenopatia) podem estar presentes embora o exantema não 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.

Distúrbios psiquiátricos

Comum: irritabilidade.

Incomum: agressividade.

Muito raros: tiques, alucinações, confusão.

Distúrbios do sistema nervoso

Durante ensaios clínicos em monoterapia:

Muito comum: dor de cabeça.

Comuns: enjôo, insônia, tontura, tremor.

Incomum: ataxia.

Durante outro estudo clínico:

Muito comuns: dor de cabeça, vertigem.

Comuns: nistagmo, tremor, ataxia, enjôo, insônia.

Muito raros: agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson, efeitos extra-piramidais, coreoatetose, aumento na freqüência das convulsões.

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

Distúrbios oculares

Muito comuns: diplopia, visão turva.

Raro: conjuntivite.

Distúrbios gastrintestinais

Durante ensaios clínicos em monoterapia:

Comum: náusea.

Durante outro estudo clínico:

Comum: distúrbios gastrintestinais (incluindo vômitos e diarréia).

Distúrbios hepato-biliares

Muito raros: testes de função hepática aumentados, disfunção hepática, insuficiência hepática.

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

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo

Muito raros: reações semelhantes ao lúpus.

Distúrbios gerais

Comum: fadiga.

POSOLOGIA

Administração: **Lamictal®** deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não possa 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 de dose ao reintroduzir a terapia com **Lamictal®**, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de **Lamictal®** (ver *Precauções e Advertências*). 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 5 meias-vidas (ver *Propriedades Farmacocinéticas*), **Lamictal®** deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

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

EPILEPSIA

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

Dosagem em monoterapia

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

A dose inicial de **Lamictal®** em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por 2 semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por 2 semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada 1-2 semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção 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 **Lamictal®** para alcançar a resposta desejada.

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

Dosagem em terapia combinada

Adultos e crianças acima de 12 anos

Naqueles pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepileptica (DAE), a dose inicial de **Lamictal®** deve ser de 25 mg, em dias alternados, por 2 semanas, seguidos 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 2 tomadas.

Naqueles pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver *Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interações*) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de **Lamictal®** é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, 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 1-2 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 **Lamictal®** para alcançar a resposta desejada.

Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (veja *Interações medicamentosas e Outras Formas de Interação*), a dose inicial de **Lamictal®** é 25 mg uma vez ao dia por 2 semanas, seguidos por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 50 a 100 mg a cada 1-2 semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg /dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.

Tabela 1 – 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 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 independente do uso de qualquer medicação concomitante	12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200mg (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.

	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver <i>Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação</i>)	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 sem valproato	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, o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato deve ser utilizado.				

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

Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais

Mulheres tomando contraceptivos hormonais

(a) *Iniciando o tratamento com Lamictal® em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:*

Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina, (ver *Precauções e Advertências e Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação*), nenhum ajuste no escalonamento de dose de **Lamictal®** deve ser necessário, baseado somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento de dose deve seguir as diretrizes recomendadas, considerando o fato da lamotrigina ser adicionada a um inibidor da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato; ou o de **Lamictal®** ser adicionado a um inibidor da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina ou lopinavir/ritonavir; ou se **Lamictal®** é adicionado na ausência de valproato, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, primidona, rifampicina ou lopinavir/ritonavir (ver Tabela 1).

(b) *Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias inductoras da glicuronidação da lamotrigina:*

Pode ser necessário aumentar a dose de manutenção de **Lamictal®** em até 2 vezes, de acordo com a resposta individual (ver *Precauções e Advertências e Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interação*).

(c) *Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:*

Pode ser necessário reduzir a dose de manutenção de Lamictal® em até 50%, de acordo com a resposta individual (ver *Precauções e Advertências e Interações Medicamentosas e Outras Formas de Interações*).

Pacientes idosos (acima de 65 anos de idade).

Nenhum ajuste de dosagem 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 *Precauções e Advertências*). Para informações farmacocinéticas mais detalhadas, ver *Propriedades Farmacocinéticas*.

SUPERDOSAGEM.

Sinais e sintomas: foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima. A superdosagem resultou em sintomas que incluem sonolência, ataxia, inconsciência e coma.

Tratamento: no caso de superdosagem, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados.

Se indicado, deve ser feita lavagem gástrica.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA

Nº de lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho

Fabricado por: Glaxo Operations UK Limited – Ware – Inglaterra.

Embalado por: GlaxoSmithKline México S.A de C.V. – Xochimilco - México

Importado por: **GlaxoSmithKline Brasil Ltda.**

Estrada dos Bandeirantes, 8.464 - Rio de Janeiro- RJ.

CNPJ: 33.247.743/0001-10

Indústria Brasileira

M.S: 1.0107.0006

Farm. Resp.: Milton de Oliveira

CRF-RJ Nº 5522

Date of issue: 11/02/2008

BL_lamictal_GDS28 IPI07_v3

