Lamictal

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimidos simples

25mg, 50mg, 100mg

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde
Lamictal Comprimidos

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lamictal®
lamotrigina

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

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 12 ANOS)

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

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

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

Excipientes: celulose microcristalina, óxido de ferro amarelo, lactose monoidratada, estearato de magnésio, povidona, amidoglicolato de sódio, água purificada* e álcool desnaturado industrial*.
*removidos durante o processo de fabricação

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Lamictal® é uma droga antiepilética indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepiléticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **Lamictal®.**

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 terapeuticamente 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 sadios, 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 sadios. 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 sadios. 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 **Lamictal®** devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepiléticas. 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
Lamictal® 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 **Lamictal®**, 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 epilépticos. 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 antiepiléticas, já que a frequência de *rash* não-grave após tratamento com **Lamictal®** foi aproximadamente três vezes maior nestes pacientes do que nos que não apresentavam história de alergia e/ou *rash*.
Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso 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 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 **Lamictal®** 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.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de **Lamictal®** (ver Reações Adversas). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de **Lamictal®** 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 **Lamictal®**.
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 **Lamictal®**:
Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica

máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e 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 **Lamictal®**, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.
Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.
Efeito do **Lamictal®** na eficácia de contraceptivos hormonais:
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 **Lamictal®**. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2)
A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver Interações Medicamentosas). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de **Lamictal®** com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo, a dofetilida não é recomendada.

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

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

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução
Testes *in vitro* mostraram que **Lamictal®** apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes.Com base nestes achados *in vitro*, **Lamictal®** 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 **Lamictal®** 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 **Lamictal®** pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de **Lamictal®** deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.
Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, 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 **Lamictal®**.

Testes de laboratório
Lamictal® 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 **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 prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas ao **Lamictal®** usado 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 **Lamictal®** em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de **Lamictal®**.
Como a maioria das drogas, **Lamictal®** não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.
As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com **Lamictal®**.
Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.
O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos aos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores as dose 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 do **Lamictal®** sobre a coordenação motora visual, movimentos dos olhos, movimentos corporais e de sedação não diferiram do placebo. Em estudos clínicos com **Lamictal®**, eventos adversos 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.
Como existe uma variação individual em resposta a todas as terapias com drogas antiepilépticas, o paciente deve consultar seu médico especificamente sobre a questão de dirigir e a epilepsia.

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 gapabentina 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 antiepilépticas - 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 sadios, a coadministração 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 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 **Lamictal®** (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 antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afete as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos *in vitro* indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)
A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.
Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente 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 **Lamictal®** (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando **Lamictal®** foi administrado isoladamente.
Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg / dia), 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 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 famacocinética 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 sadios, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de **Lamictal®** (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 **Lamictal®** 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 metabótito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor de OCT 2, com valor IC_{50} de 53,8 µM (ver Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação
Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C).

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / características organolépticas
Os comprimidos de **Lamictal®** 25 mg são marrom amarelado claros, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSEC7' em um dos lados e com '25' do outro lado.
Os comprimidos de **Lamictal®** 50 mg são marrom amarelado claros, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSEE1' em um dos lados e com '50' do outro lado.
Os comprimidos de **Lamictal®** 100 mg são marrom amarelado claros, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSEE5' em um dos lados e com '100' do outro lado.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Lamictal® deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água. Não tente administrar quantidades parciais dos comprimidos.
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 **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 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), **Lamictal®** deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.
Recomenda-se que **Lamictal®** não seja reiniciado em pacientes que tenham descontinuado seu uso por causa de exantema associado ao tratamento prévio com **Lamictal®**, a menos que o potencial benefício ultrapasse os possíveis riscos.

Epilepsia
Quando drogas antiepilépticas de uso concomitante são retiradas para monoterapia com **Lamictal®** ou quando outra droga 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 **Lamictal®** em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma 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 **Lamictal®** 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 **Lamictal®** 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 **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 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 **Lamictal®** para alcançar a resposta desejada.
Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), a dose inicial de **Lamictal®** é 25 mg uma vez ao dia por duas semanas, 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)	100-200mg (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 **Lamictal®** em pacientes que já estejam tomando contraceptivos hormonais:
Embora haja evidências de que os contraceptivos hormonais aumentam o *clearance* da lamotrigina (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de **Lamictal®** deve ser necessário com base somente no uso de contraceptivos hormonais. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser

adicionada a valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de **Lamictal®** ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

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

Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de **Lamictal®** para valores duas vezes maiores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.

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

Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de **Lamictal®** para valores até 50% menores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

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 **Lamictal®** 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 **Lamictal®** ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que já tomam doses de manutenção de **Lamictal®** e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de **Lamictal®** se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática
As doses iniciais de escalonamento e manutenção devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* grau B) e em 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica.

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 **Lamictal®**. 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 **Lamictal®**:

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

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

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

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

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

- reações semelhantes ao lúpus
- nefrite tubulointersticial[5]

[1] Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (*rashs* cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (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 com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (ver Advertências e Precauções)
[2] Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS / síndrome de hipersensibilidade[3] (ver Advertências e Precauções)

[3] Além 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.
[4] A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.
[5] Pode ocorrer em associação com uveite.

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 **Lamictal®**.

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 Parkinson[5], efeitos extrapiramidais[5], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver Advertências e Precauções), hipogamaglobulinemia.

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

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

10. SUPERDOSE
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.

II- DIZERES LEGAIS

M.S: 1.0107.0006
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ N° 11580
Fabricado por: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna .
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznań – Polônia

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde
Lamictal Comprimidos

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

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

L1936_Lamictal_com_GDS51_IPI29

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/08/2023.

SAC
Serviço de atendimento ao consumidor GSK
0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/fale-conosco

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
26/04/2013	0329224130	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	0329224130	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 25 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 50 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 100 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 50 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 100 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 200 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30
30/10/2013	0914439131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2013	0914439131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2013	Dizeres legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30
16/07/2014	0568007147	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2014	0568007147	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2014	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Uso	VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
10/09/2014	0748654145	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2014	VPS Identificação do medicamento Reações adversas VP Identificação do medicamento Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
12/02/2015	0136600/15-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	0136600/15-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	VPS Advertências e Precauções	VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
05/11/2015	0968466/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	05/11/2015	0968466/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/11/2015	VPS Reações Adversas VP	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		RDC 60/12			– RDC 60/12		O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?		5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
04/02/2016	1243120/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	1243120/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	VPS Interações Medicamentosas Resultados de Eficácia Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
29/08/2017	1833282/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2017	1833282/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2017	VPS Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas VP O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
26/04/2018	0330241/18-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2018	0261061/18-2	11132-RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	04/04/2018	VP Dizeres Legais VPS Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
20/06/2018	0495907/18-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2018	0495907/18-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2018	VPS Advertências e Precauções Reações Adversas VP O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
30/01/2019	0088435/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	0088435/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	VPS Reações Adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
11/01/2020	0103342/20-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	0103342/20-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	VPS Advertências e precauções Reações Adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
05/04/2020	1028821200	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	1028821200	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	VPS Advertências e precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento VP O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/07/2020	2320005/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	2320005/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/04/2021	1470413/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2021	1470413/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2021	VPS Reações Adversas	VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/05/2021	1906126/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS Advertências e precauções VP O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
13/01/2022	0166198/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2019	3556333/19-8	11062 – RDC 73/2016 - NOVO – Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	27/12/2022	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
25/02/2022	0720534/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
11/04/2022	2286848/22-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS 7. Cuidados de Armazenamento do	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Medicamento VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?		50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
18/11/2022	4956923/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/11/2022	4927439/22-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/11/2022	VPS III – Dizeres Legais VP III – Dizeres Legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
17/01/2023	0050349/23-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	09/01/2023	0020658/23-0	11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento	09/01/2023	VPS III – Dizeres Legais VP III – Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
17/04/2023	0383605/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	02/06/2021	2137696/21-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/04/2023	VPS 3. Características Farmacológicas	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
27/07/2023	0783927/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	17/12/2020	4465403/20-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	04/07/2023	VPS 8. Posologia E Modo De Usar VP 6. Como Devo Usar Este Medicamento? 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
11/08/2023	0845684/23-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS 9. Reações Adversas VP 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
06/02/2024	Não Disponível	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713485/23-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	29/01/2024	VPS 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30

Lamictal

GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Comprimido Dispersível

5mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200mg

Modelo de Texto de Bula – Profissional de Saúde
Lamictal Comprimidos Dispersíveis

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lamictal®
lamotrigina

APRESENTAÇÕES

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

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

COMPOSIÇÃO

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

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

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

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

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

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

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Epilepsia: Adultos e crianças acima de 12 anos
Lamictal® é indicado como adjuvante ou em monoterapia, para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

Epilepsia: crianças de 2 a 12 anos
Lamictal® é indicado como adjuvante no tratamento da epilepsia, para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.
Não se recomenda tratamento inicial em esquema de monoterapia, em pacientes pediátricos com diagnóstico recente.
Após o controle epiléptico ter sido alcançado, durante terapia combinada, drogas antiepilépticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com **Lamictal®**.

Transtorno bipolar: adultos (acima de 18 anos)
Lamictal® é indicado na prevenção de episódios de alteração do humor, em pacientes com transtorno bipolar, predominantemente para prevenir os episódios depressivos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adultos (a partir de 18 anos):

Transtorno bipolar
O efeito da lamotrigina na prevenção de recaídas e recorrências de episódios de alteração do humor no Transtorno Afetivo Bipolar tipo I (TAB I) foi avaliado em dois estudos clínicos, multicêntricos, duplo-cegos, placebo e lítio controlados, randomizados, com duração de 18 meses, em

pacientes com diagnóstico de TAB e episódio recente de depressão (SCAB2003) e de hipomania ou mania (SCAB2006). As doses utilizadas foram doses fixas de lamotrigina 50, 200 ou 400 mg/dia (SCAB2003), dose flexível de lamotrigina 100-400 mg/dia (SCAB2006) e, em ambos, dose de lítio para fornecer concentração sérica de 0,8-1,1 mEq/litro ou placebo.

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

1. A Multicenter, Double-blind, Placebo–controlled, Randomized, Fixed-dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine in the Long-term Prevention of Relapse and Recurrence of Depression and/or Mania in Subjects with Bipolar I Disorder. Study nº SCAB2003(105-605). Report n° RM2001/00214/00.
2. A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized, Flexible-Dose Evaluation of the Safety and Efficacy of Lamotrigine in the Long-Term Prevention of Relapse and Recurrence of Mania and/or Depression in Subjects with Bipolar I Disorder. Study SCAB2006 (105-606). Report n° RM1999/00423/00.

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

[1] BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.
[2] BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.
[3] STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina, administradas a voluntários adultos sadios, os resultados não diferiram daqueles obtidos com placebo, ao passo que 1000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a coordenação motora visual fina e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos. Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a coordenação motora visual fina e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina (em doses de 150 mg e 300 mg) não diferiram daqueles com placebo.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem significativo metabolismo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém, a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a

mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, individualmente, esta concentração varia muito pouco.

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

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

Eliminação: o *clearance* (depuração) médio de adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de 39 ± 14 mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente do material conjugado à glicuronídeo na urina. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretadas nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas. Em estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32%, quando comparado com os controles normais, porém os valores estão dentro da faixa da população em geral.
A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Populações de pacientes especiais

Crianças: o *clearance* ajustado ao peso corporal é maior em crianças do que em adultos, com valores mais altos em crianças abaixo de 5 anos.
A meia-vida da lamotrigina é, geralmente, menor em crianças do que em adultos, com valor médio de aproximadamente 7 horas, quando administrada juntamente com drogas indutoras enzimáticas, como carbamazepina e fenitoína.
A meia-vida da lamotrigina é aumentada para um valor médio de 45 a 50 horas quando coadministrada com valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Exantema
Existem relatos de reações adversas dermatológicas que, geralmente, têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com **Lamictal®**. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e autolimitado. Entretanto, também foram relatados exantemas de pele graves que requeriam

hospitalização e descontinuação de **Lamictal®**, incluindo exantemas com potencial risco de morte, como Síndrome de Stevens Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver Reações Adversas).

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

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

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

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

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

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

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

Todos os pacientes (adultos e crianças) que desenvolverem exantema devem ser rapidamente avaliados, e o uso de **Lamictal®**, descontinuado, a menos que o exantema se mostre claramente não relacionado à droga. É recomendado que **Lamictal®** não seja reiniciado em pacientes que tiveram a terapia suspensa por ter apresentado exantema no tratamento anterior com **Lamictal®**, a menos que o benefício se sobreponha claramente ao risco.

O exantema também tem sido relatado como parte de 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 mostra um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à falência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes, mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente, e o uso de **Lamictal®**, descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.

A meningite asséptica foi reversível com a retirada da droga na maioria dos casos, mas reapareceu em alguns casos de re-exposição à lamotrigina. A re-exposição resultou em um retorno rápido dos sintomas, que eram frequentemente mais graves. A lamotrigina não deve ser reiniciada em pacientes que tenham interrompido devido à meningite asséptica relacionada ao tratamento prévio com lamotrigina.

Linfoistiocitose hemofagocítica (HLH)
A HLH foi observada em pacientes que fazem o uso de **Lamictal®** (ver Reações Adversas). A HLH é uma síndrome de ativação imuno patológica, que pode ser fatal, caracterizada por sinais e sintomas clínicos como febre, erupção cutânea (rash), sintomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anormalidades da função hepática e coagulação. Os sintomas ocorrem geralmente dentro de 4 semanas após o início do tratamento.

Deve-se avaliar imediatamente os pacientes com esses sinais e sintomas e o diagnóstico de HLH deve ser levado em consideração. O uso de **Lamictal®** deve ser descontinuado a menos que uma etiologia alternativa seja estabelecida.

Risco de suicídio
Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia, e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.
De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou o aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo **Lamictal®**.
Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, incluindo epilepsia e transtorno bipolar. Uma meta-análise de estudos randomizados controlados com placebo com DAEs (inclusive lamotrigina) também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.

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

Agravamento clínico no transtorno bipolar

Pacientes recebendo **Lamictal®** para transtorno bipolar devem ser rigorosamente monitorados para detecção do agravamento clínico (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e suicidalidade, sobretudo no início de um ciclo de tratamento ou na ocasião em que a dose for modificada. Alguns pacientes, como aqueles com histórico de comportamento ou pensamentos suicidas, adultos jovens e aqueles pacientes apresentando grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, podem correr maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativas de suicídio, e devem receber monitoramento cuidadoso durante o tratamento.
Os pacientes (e os cuidadores deles) devem ser alertados sobre a necessidade de monitoramento para detecção de qualquer agravamento da doença (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideia/comportamento suicida ou ideia de ferir a si mesmos e buscar assistência médica imediatamente se esses sintomas se apresentarem.
Deve-se considerar cuidadosamente a modificação do esquema terapêutico, incluindo a possibilidade de descontinuação da medicação, em pacientes que experimentarem agravamento clínico (incluindo o desenvolvimento de novos sintomas) e/ou o aparecimento de ideação/comportamento suicidas, sobretudo se esses sintomas forem graves, de início abrupto ou se não faziam parte dos sintomas do paciente.

Contraceptivos hormonais
Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de **Lamictal®**:
Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o *clearance* da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e façam uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dosagem ver Posologia e Modo de Usar- Recomendações gerais para populações de pacientes especiais.
Os médicos devem garantir acompanhamento clínico apropriado à mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com **Lamictal®**, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.
Outros contraceptivos orais e tratamentos de Terapia de Reposição Hormonal não foram estudados. Entretanto, eles podem, de forma similar, afetar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeito do **Lamictal®** na eficácia de contraceptivos hormonais:
Estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou que, quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação, há discreto aumento no *clearance* do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver Interações Medicamentosas). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade de essas alterações resultarem na diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e **Lamictal®**. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2).
A lamotrigina é um inibidor da secreção tubular renal via proteínas OCT 2 (ver Interações Medicamentosas). Isso pode resultar em aumento dos níveis plasmáticos de certas drogas que são substancialmente excretadas por esta via. A coadministração de **Lamictal®** com os substratos OCT 2s com um índice terapêutico estreito, por exemplo a dofetilida não é recomendado

Diidrofolato redutase
Lamictal® é um fraco inibidor de diidrofolato-redutase. Portanto, há possibilidade de interferência com o metabolismo do folato durante tratamentos prolongados. Entretanto, em períodos de até um ano, a lamotrigina não provocou alterações significativas na concentração da hemoglobina, no volume corpuscular médio e nas concentrações de folato em nível sérico ou das hemácias. Em períodos de tratamento de até cinco anos não houve alterações significativas na concentração de folato das hemácias.

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

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

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 **Lamictal®** em pacientes com Síndrome de Brugada.

Ritmo cardíaco e anormalidades de condução
Testes *in vitro* mostraram que **Lamictal®** apresenta atividade antiarrítmica Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Com base nestes achados *in vitro*, **Lamictal®** 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 **Lamictal®** para esses pacientes deve ser cuidadosamente avaliado em relação aos riscos potenciais de eventos cardíacos graves ou fatais. O uso concomitante de outros bloqueadores de canais de sódio pode aumentar ainda mais o risco de pró-arritmia.

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

Transtorno bipolar
Crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade):
Tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de pensamento e comportamento suicidas em crianças e adolescentes com transtorno depressivo maior e outros distúrbios psiquiátricos.

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

Gravidez e lactação
A administração de **Lamictal**® não prejudicou a fertilidade de animais, em estudos de reprodução. Não há experiência do efeito do **Lamictal**® sobre a fertilidade humana.
Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros de gravidezes prospectivas, documentaram resultados de cerca de 8700 mulheres expostas ao **Lamictal**® usado em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, esses dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores. Embora dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais, um estudo de caso-controle completo não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outras malformações maiores após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de **Lamictal**® em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de **Lamictal**®.
Como a maioria das drogas, **Lamictal**® não deve ser usado na gravidez, a menos que, a critério clínico, o benefício potencial para a mãe justifique qualquer risco possível ao desenvolvimento fetal.
As alterações fisiológicas relacionadas à gravidez podem afetar os níveis e/ou efeitos terapêuticos da lamotrigina. Há relatos de diminuição dos níveis de lamotrigina durante a gravidez. Deve-se assegurar o adequado acompanhamento clínico à mulher grávida que esteja em tratamento com **Lamictal**®.
Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.
O benefício potencial da amamentação deve ser considerado frente ao risco potencial de efeitos adversos nos bebês.

Teratogenicidade: Estudos de toxicologia reprodutiva com lamotrigina em animais, em doses inferiores a 400 mg/dia para seres humanos [em uma área de superfície corporal (mg/m^2)], mostraram toxicidade no desenvolvimento (aumento da mortalidade, diminuição do peso corporal, aumento das variações estruturais, anormalidades neurocomportamentais), mas não mostraram efeitos teratogênicos. Entretanto, como a lamotrigina é um fraco inibidor de diidrofolato redutase, existe risco teórico de ocorrerem malformações fetais humanas, quando a mãe é tratada com um inibidor de folato durante a gravidez.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A uridina 5'-difosfo (UDP)-glicuronil transferase (UGTs) foi identificada como sendo a enzima responsável pelo metabolismo da lamotrigina. Fármacos que induzem ou inibem a glicuronidação podem, portanto, afetar o clearance aparente da lamotrigina. Indutores fortes ou moderados da enzima citocromo P450 3ª4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir a UGTs, podem aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não há evidências de que a lamotrigina causa indução ou inibição clinicamente relevante de enzimas citocromo P450. A lamotrigina pode induzir seu próprio metabolismo, mas o efeito é modesto e, provavelmente, não apresenta consequências clínicas significativas.

Os fármacos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração da lamotrigina são descritos na Tabela 1. A orientação posológica específica para esses fármacos é fornecida 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 fenobarbital 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 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 induzem 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 sadios, a coadministração de felbamato (1.200 mg, duas vezes ao dia) e **Lamictal®** (100 mg, duas vezes ao dia por 10 dias) não demonstrou ter efeitos clínicos relevantes na farmacocinética da lamotrigina.
Baseado nas análises retrospectivas dos níveis plasmáticos em pacientes que recebiam **Lamictal®** isolada ou juntamente com gabapentina, o *clearance* da lamotrigina não pareceu ser alterado pela gabapentina.
Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas, avaliando-se as concentrações séricas de ambos os agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam, e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.
O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não há interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.
O topiramato não alterou as concentrações plasmáticas de lamotrigina. Entretanto, a administração de lamotrigina resultou em aumento de 15% nas concentrações de topiramato.
Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamide (200 a 400 mg/dia) com **Lamictal®** (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 relatadas alterações nas concentrações plasmáticas com outras drogas antiepiléticas, estudos controlados não demonstraram evidências de que a lamotrigina afeta as concentrações plasmáticas de drogas antiepiléticas quando administradas concomitantemente. Evidências de estudos *in vitro* indicaram que a lamotrigina não altera a ligação de outras drogas antiepiléticas às proteínas.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)
A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.
Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos, e houve somente leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.
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 **Lamictal®** (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1 (um) de 20 quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando **Lamictal®** foi administrado isoladamente.

Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg / dia), as doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg / dia para uma dose alvo de 30 mg / dia ao longo de 7 dias período e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na $C_{máx}$ 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 afetado pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriu que a lamotrigina não reduz o *clearance* das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos *in vitro* também sugerem que é improvável que o *clearance* da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

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

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

Interações envolvendo outras medicações
Em estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o *clearance* e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina em uso conjunto com indutores de glicuronidação (ver Posologia e Modo de Usar).
Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziram aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e indutores da glicuronidação deve ser considerado. (ver Posologia e Modo de Usar).
Em estudo com voluntários adultos sadios, atazanavir/ritonavir (300 mg/100mg) reduziram a área sob a curva (AUC) e a $C_{máx}$ de **Lamictal®** (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (veja Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).

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 **Lamictal®** 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 µM (ver Advertências e Precauções).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação
Mantenha o produto em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15ºC e 30°C) e protegido da luz e da umidade.
O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspectos físicos / características organolépticas
Os comprimidos de **Lamictal®** dispersível 5 mg são branco a quase brancos, alongados, biconvexos, não-sulcados, gravados com 'GSCL2' em um dos lados e com '5' do outro lado. Os comprimidos possuem odor de groselha preta e podem estar levemente manchados.

Os comprimidos de **Lamictal**® dispersível 25 mg são brancos a quase brancos, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSCL5' em um dos lados e com '25' do outro lado. Os comprimidos possuem odor de groselha preta e podem estar levemente manchados.
Os comprimidos de **Lamictal**® dispersível 50 mg são brancos a quase brancos, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSCX7' em um dos lados e com '50' do outro lado. Os comprimidos possuem odor de groselha preta e podem estar levemente manchados.
Os comprimidos de **Lamictal**® dispersível 100 mg são brancos a quase brancos, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSCL7' em um dos lados e com '100' do outro lado. Os comprimidos possuem odor de groselha preta e podem estar levemente manchados.
Os comprimidos de **Lamictal**® dispersível 200 mg são brancos a quase brancos, multifacetados, superelípticos, não-sulcados, gravados com 'GSEC5' em um dos lados e com '200' do outro lado. Os comprimidos possuem odor de groselha preta e podem estar levemente manchados.

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

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Lamictal® comprimido dispersível pode ser mastigado, disperso em um pequeno volume de água (no mínimo, a quantidade suficiente para cobrir o comprimido) ou engolido inteiro com um pouco de água. Não tente administrar quantidades parciais dos comprimidos dispersíveis.
Lamictal® não deve ser partido ou fracionado. Se uma dose calculada de **Lamictal**® (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

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

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

Dosagem em monoterapia: adultos e crianças acima de 12 anos de idade
A dose inicial de **Lamictal**® em monoterapia é de 25 mg uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção, para se alcançar uma resposta ideal, é de 100-200mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes necessitam de até 500 mg/dia de **Lamictal**® para alcançar a resposta desejada.

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

Dosagem em terapia combinada: adultos e crianças acima de 12 anos
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de **Lamictal**® deve ser de 25mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas.
Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de **Lamictal**® é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.

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

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

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

Regime de tratamento	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Monoterapia	25 mg	50 mg	100-200 mg

		(uma vez ao dia)	(uma vez ao dia)	(uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada com valproato, independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante		12,5 mg (25 mg administrados em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 25-50 mg a cada 1-2 semanas.
Terapia combinada sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.
	Este regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (duas doses fracionadas)	200-400 mg (duas doses fracionadas) Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 100 mg a cada 1-2 semanas.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.				

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

Dosagem em terapia combinada na epilepsia: crianças de 2 a 12 anos:
Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepilética (DAE), a dose inicial de **Lamictal®** deve ser de 0,15 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia por duas semanas, seguida por 0,3 mg/kg de peso corporal/dia, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 0,3 mg/kg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 1-5 mg/kg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, até um máximo de 200 mg/dia.

Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) que induzam a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de **Lamictal®** é de 0,6 mg/kg de peso corporal/dia, fracionados em duas tomadas, por duas semanas, seguida por 1,2 mg/kg/dia, fracionados em duas tomadas, por duas semanas.
A partir daí, a dose deve ser aumentada, até um máximo de 1,2 mg/kg a cada uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 5-15 mg/kg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas doses, até um máximo de 400 mg/dia.

Em pacientes usando outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), a dose inicial de **Lamictal®** é de 0,3 mg/kg de peso corporal/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, por duas semanas, seguida de 0,6 mg/kg de peso corporal/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 0,6 mg/kg a cada uma a duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 1-10 mg/kg/dia fracionados em uma ou duas doses, até um máximo de 200 mg/dia.

Para assegurar que a dose terapêutica seja mantida, deve-se monitorar o peso da criança, e a dose deve ser reavaliada caso ocorra alteração de peso.

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

Regime de tratamento		Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção
Terapia combinada com valproato, independentemente do uso de qualquer outra medicação concomitante		0,15 mg/kg (uma vez ao dia)	0,3 mg/kg (uma vez ao dia)	Aumentos de 0,3mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 1-5 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 200mg/dia
Terapia combina da sem valproato	Este regime de doses deve ser usado com outras drogas que não induzem ou inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)	0,3 mg/kg (em uma dose ou divididos em duas doses)	0,6 mg/kg (em uma dose ou divididos em duas doses)	Aumentos de 0,6 mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 1-10 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 200 mg/dia.

	Este regime de doses deve ser usado com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)	0,6 mg/kg (em duas doses fracionadas)	1,2 mg/kg (em duas doses fracionadas)	Aumentos de 1,2 mg/kg a cada 1-2 semanas para se atingir a dose de manutenção de 5-15 mg/kg (uma vez ao dia ou fracionada em duas doses) até um máximo de 400 mg/dia.
Nota: Em pacientes tomando DAEs cuja interação farmacocinética com a lamotrigina seja desconhecida, deve ser utilizado o regime de tratamento recomendado para o uso da associação lamotrigina/valproato.				

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

Devido ao risco de exantema (*rash*), a dose inicial e o escalonamento de doses subsequentes não devem ser excedido (ver Advertências e Precauções).
É possível que pacientes com idade entre 2-6 anos requeiram doses de manutenção que estão no final da faixa de doses recomendadas.

Monoterapia e terapia combinada na epilepsia: crianças menores de 2 anos de idade
Não há estudos sobre o uso da lamotrigina na monoterapia em crianças menores de 2 anos de idade ou na terapia combinada em crianças com menos de 1 mês de idade. A segurança e a eficácia da terapia combinada da lamotrigina nas crises convulsivas parciais em crianças com idade entre 1 mês e 2 anos não foram estabelecidas. Portanto, **Lamictal®** não é indicado para crianças menores de 2 anos de idade.

Transtorno bipolar: adultos acima de 18 anos de idade
A lamotrigina é recomendada para uso em pacientes bipolares com risco de futuros episódios depressivos.
O regime de transição descrito a seguir deve ser observado para prevenir a recorrência de episódios de depressão. O regime de transição envolve o escalonamento da dose de lamotrigina para a estabilização da dose de manutenção ao longo de seis semanas (ver Tabela 4), após a qual outras drogas psicotrópicas ou antiepiléticas podem ser retiradas, se clinicamente indicado (ver Tabela 5).
A terapia concomitante deve ser considerada para a prevenção de episódios de mania, uma vez que a eficácia da lamotrigina na mania não foi estabelecida conclusivamente.

Tabela 4: Escalonamento de dose recomendada para a manutenção da dose diária total de estabilização para adultos (a partir de18 anos de idade) no tratamento do transtorno bipolar

Regime de tratamento	Semanas 1-2	Semanas 3-4	Semana 5	Dose de estabilização (Semana 6)*
-Terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato	12,5 mg (25 mg em dias alternados)	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses)	100 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses) (dose máxima diária de 200 mg)
- Terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina em pacientes não fazendo uso de valproato. Esse regime de doses deve ser usado com: -fenitoína -carbamazepina -fenobarbital -primidona ou com outros indutores da glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)	50 mg (uma vez ao dia)	100 mg (fracionados em duas doses)	200 mg (fracionados em duas doses)	300 mg na Semana 6, aumentando para 400 mg/dia se necessário, na Semana 7. (fracionados em duas doses)
- Monoterapia com **Lamictal®** ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses)	100 mg (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses)	200 mg (faixa de 100-400mg) (uma vez ao dia ou fracionados em duas doses)

induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)				
Nota: Em pacientes utilizando DAEs onde a interação farmacocinética com a lamotrigina não é conhecida, deve ser utilizado o escalonamento de doses recomendado para a associação lamotrigina/valproato.				

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

Terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina (por exemplo, valproato):
A dose inicial de lamotrigina é de 25 mg em dias alternados, durante duas semanas, seguida de 25 mg uma vez por dia durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 50 mg uma vez por dia (ou em duas doses fracionadas) na Semana 5. A dose usual para alcançar a resposta ótima é de 100 mg/dia uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Entretanto, a dose pode ser aumentada para um máximo diário de 200 mg, dependendo da resposta clínica.

Terapia concomitante com indutores da glicuronidação da lamotrigina em pacientes que não estejam fazendo uso de valproato:
Esse regime de doses deve ser usado com fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona e outras drogas conhecidas que induzem a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas)
Nos pacientes fazendo uso de drogas indutoras da glicuronidação da lamotrigina e que não estejam fazendo uso de valproato a dose inicial de lamotrigina é de 50 mg uma vez ao dia por duas semanas, seguida de 100 mg/dia em duas doses fracionados durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 200 mg/dia em duas doses fracionadas na Semana 5. A dose pode ser aumentada na Semana 6 para 300 mg/dia. Entretanto, a dose alvo usual para alcançar uma resposta ótima é de 400 mg/dia, divididos em duas doses, que podem ser tomados na Semana 7.

Monoterapia com Lamictal® ou terapia concomitante em pacientes fazendo uso de outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas):
A dose inicial de **Lamictal®** é de 25 mg uma vez por dia, durante duas semanas, seguida de 50 mg uma vez ao dia (ou em duas doses fracionadas) durante duas semanas. A dose deve ser aumentada para 100 mg/dia na Semana 5. A dose alvo usual para alcançar uma resposta ótima é de 200 mg/dia uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Entretanto, uma faixa de 100-400 mg foi utilizada nos ensaios clínicos.
Uma vez que a dose alvo diária de estabilização da manutenção foi alcançada, outras medicações psicotrópicas podem ser retiradas, como demonstrado no esquema de doses abaixo (ver Tabela 5):

Tabela 5: Dose diária total de manutenção na estabilização em adultos (a partir de 18 anos) com transtorno bipolar após a retirada de drogas psicotrópicas ou antiepiléticas concomitantes.

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

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

- Após a retirada da terapia concomitante com inibidores da glicuronidação da lamotrigina, por exemplo, valproato:
A dose de lamotrigina deve ser aumentada para dobrar a dose alvo original de estabilização e mantida neste ponto, uma vez que o valproato tenha sido retirado.

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

Esse regime de doses deve ser usado com fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona ou com outras drogas indutoras da glicuronidação de **Lamictal®** (ver Interações Medicamentosas).
A dose de **Lamictal®** deve ser gradualmente reduzida durante três semanas quando o indutor da glicuronidação for retirado.

- Após a retirada da terapia concomitante com outras drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina (ver Interações Medicamentosas):
A dose alvo alcançada no programa de escalonamento de dose deve ser mantida durante a retirada da outra medicação.

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

Tabela 6: Ajuste da dose diária de lamotrigina em adultos (a partir de 18 anos) com transtorno bipolar após a adição de outros medicamentos:

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

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

Transtorno bipolar: crianças e adolescentes (menores de 18 anos de idade):
Lamictal® não é indicado no tratamento de transtorno bipolar para crianças e adolescentes menores de 18 anos (ver Advertências e Precauções).
A segurança e a eficácia não foram estabelecidas para esta faixa etária no tratamento do transtorno bipolar. Portanto, não se pode fazer recomendação de dosagem.

Recomendações gerais de posologia para populações de pacientes especiais

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

Iniciando o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário aumentar a dose de manutenção de **Lamictal®** para valores duas vezes maiores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que, a partir do momento em que seja iniciado o uso de contraceptivos hormonais, a dose de lamotrigina seja aumentada para até 50 a 100 mg/dia a cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos de dose não devem exceder esse valor, a menos que a resposta clínica indique a necessidade de acréscimos maiores.

Interrompendo o uso de contraceptivos hormonais em pacientes que já estejam tomando doses de manutenção de Lamictal® e não estejam tomando substâncias indutoras da glicuronidação da lamotrigina:
Na maioria dos casos, será necessário reduzir a dose de manutenção de **Lamictal®** para valores até 50% menores (ver Advertências e Precauções e Interações Medicamentosas). É recomendado que seja feita a redução gradual da dose diária de lamotrigina de até 50 a 100 mg a cada semana (não excedendo 25% da dose diária total semanal) pelo período de três semanas, a menos que a resposta clínica indique o contrário.

Uso com atazanavir/ritonavir
Apesar do atazanavir/ritonavir terem mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de **Lamictal®** deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina; ou de **Lamictal®** ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.
Em pacientes que já tomam doses de manutenção de **Lamictal®** e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de **Lamictal®** se atazanavir/ritonavir forem utilizados, ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

Idosos (acima de 65 anos de idade)
Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

Insuficiência hepática
As doses iniciais, de escalonamento e manutenção, devem ser geralmente reduzidas em aproximadamente 50%, em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* grau B), e em 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* grau C). As doses de escalonamento e manutenção devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica (ver Características Farmacológicas - Propriedades Farmacocinéticas).

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

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas identificadas a partir de dados de estudos clínicos de epilepsia e transtorno bipolar foram divididas em duas seções específicas. Reações adversas adicionais identificadas a partir de dados de vigilância pós-comercialização para as duas indicações estão incluídas na seção Dados Pós-Comercialização. Todas as seções devem ser consultadas ao considerar o perfil de segurança global de **Lamictal®**.
Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas:
Muito comum: (>1/10), comum (>1/100 a <1/10), incomum (>1/1.000 a <1/100), rara (> 1/10.000 a <1/1.000) e muito rara (<1/10.000).

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

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

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

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

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

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

[1] Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (*rashs* cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O

exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (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 com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS); também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos[3] (ver Advertências e Precauções)
[2] Anormalidades hematológicas e linfadenopatia pode ou não ser associadas a DRESS / síndrome de hipersensibilidade[3] (ver Advertências e Precauções)

[3] Além disso, exantema também foi relatado como parte síndrome de hipersensibilidade. Essa condição é associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação intravascular disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.
[4] A disfunção hepática ocorre geralmente associada a reações de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem sinais claros de hipersensibilidade.
[5] Pode ocorrer em associação com uveite.

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

Reações muito comuns (>1/10): exantema cutâneo[5], dor de cabeça.

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

Reação rara (> 1/10.000 a <1.000): Eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson[5].
[5] Quando todos os estudos de transtorno bipolar foram considerados (controlados e não-controlados), ocorreram exantemas em 12 % dos pacientes fazendo uso de **Lamictal®**, enquanto que, em estudos clínicos controlados em pacientes com transtorno bipolar, ocorreram exantemas em 8 % dos pacientes tomando **Lamictal®** e em 6 % dos pacientes tomando placebo.

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

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 Parkinson[6], efeitos extrapiramidais[6], coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos, linfoistiocitose hemofagocítica (ver Advertências e Precauções), hipogamaglobulinemia.

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

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

10. SUPERDOSE
Tem sido descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima incluindo casos fatais. A superdose tem resultado em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração do nível de consciência, epilepsia do tipo grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observada em pacientes em overdose.
No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS: 1.0107.0006
Farm. Resp.: Ana Carolina Carotta Anacleto
CRF-RJ Nº 11580

Fabricado por: Delpharm Poznań Spółka Akcyjna .
189 Grunwaldzka Street, 60-322, Poznań – Polônia

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

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

L2081_Lamictal_com_disp_GDS51_IPI29

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/01/2024.

SAC
Serviço de atendimento ao consumidor GSK
0800 701 22 33
br.gsk.com/pt-br/fale-conosco

Histórico de Alteração de Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
26/04/2013	0329224130	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	0329224130	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2013	Dizeres legais – Farmacêutico Responsável	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 25 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 50 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 100 mg com ct 2 bl al plas inc x 15 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 50 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 100 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30 200 mg com rev lib prol ct fr plas opc x 30
30/10/2013	0914439131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2013	0914439131	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/10/2013	Dizeres legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30
16/07/2014	0568007147	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2014	0568007147	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/07/2014	Advertências e Precauções Posologia e Modo de Uso	VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
10/09/2014	0748654145	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2014	Não se aplica	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2014	VPS Identificação do medicamento Reações adversas VP Identificação do medicamento Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
12/02/2015	0136600/15-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	0136600/15-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/02/2015	VPS Advertências e Precauções	VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
05/11/2015	0968466/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula –	05/11/2015	0968466/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula	05/11/2015	VPS Reações Adversas VP	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		RDC 60/12			– RDC 60/12		O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?		5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
04/02/2016	1243120/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	1243120/16-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2016	VPS Interações Medicamentosas Resultados de Eficácia Posologia e Modo de Usar	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
29/08/2017	1833282/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2017	1833282/17-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/08/2017	VPS Interações Medicamentosas Posologia e Modo de Usar Reações Adversas VP O que devo saber antes de usar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas inc x 30 50 mg com ct bl al plas inc x 30 100 mg com ct bl al plas inc x 30 5 mg com disp bl al plas inc x 30 25 mg com disp bl al plas inc x 30 50 mg com disp bl al plas inc x 30 100 mg com disp bl al plas inc x 30 200 mg com disp bl al plas inc x 30
26/04/2018	0330241/18-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/04/2018	0261061/18-2	11132-RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de fabricação do medicamento	04/04/2018	VP Dizeres Legais VPS Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
20/06/2018	0495907/18-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2018	0495907/18-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/06/2018	VPS Advertências e Precauções Reações Adversas VP O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
30/01/2019	0088435/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	0088435/19-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2019	VPS Reações Adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
11/01/2020	0103342/20-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	0103342/20-5	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	11/01/2020	VPS Advertências e precauções Reações Adversas VP Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
05/04/2020	1028821200	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	1028821200	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/04/2020	VPS Advertências e precauções Interações medicamentosas Cuidados de armazenamento do medicamento VP O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/07/2020	2320005/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	2320005/20-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/07/2020	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/04/2021	1470413/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2021	1470413/21-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/04/2021	VPS Reações Adversas	VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
17/05/2021	1906126/21-9	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS Advertências e precauções VP O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
13/01/2022	0166198/22-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/12/2019	3556333/19-8	11062 – RDC 73/2016 - NOVO – Inclusão de local de embalagem primária do medicamento	27/12/2022	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
25/02/2022	0720534/22-4	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS Dizeres Legais VP Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
11/04/2022	2286848/22-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS 7. Cuidados de Armazenamento do	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
		Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12					Medicamento VP 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?		50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30
18/11/2022	4956923/22-8	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	10/11/2022	4927439/22-2	11005 - RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de razão social do local de fabricação do medicamento	10/11/2022	VPS III – Dizeres Legais VP III – Dizeres Legais	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
17/01/2023	0050349/23-6	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	09/01/2023	0020658/23-0	11126 - RDC 73/2016 - NOVO - Exclusão de local de embalagem primária do medicamento	09/01/2023	VPS III – Dizeres Legais VP III – Dizeres Legais	VP e VPS	5 mg com disp bl al plas trans x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
17/04/2023	0383605/23-7	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	02/06/2021	2137696/21-4	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	03/04/2023	VPS 3. Características Farmacológicas	VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
27/07/2023	0783927/23-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	17/12/2020	4465403/20-1	11315 - Alteração de texto de bula por avaliação de dados clínicos - GESEF	04/07/2023	VPS 8. Posologia E Modo De Usar VP 6. Como Devo Usar Este Medicamento? 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar?	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30
11/08/2023	0845684/23-0	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VPS 9. Reações Adversas VP 8. Quais Os Males Que Este Medicamento Pode Me Causar	VP e VPS	25 mg com ct bl al plas trans x 30 50 mg com ct bl al plas trans x 30 100 mg com ct bl al plas trans x 30 5 mg com disp bl al plas trans x 30 5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
06/02/2024	Não Disponível	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário RDC 60/12	11/07/2023	0713485/23-1	11107 - RDC 73/2016 - NOVO - Ampliação do prazo de validade do medicamento	29/01/2024	VPS 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento	VPS	5 mg com disp ct fr plas pead opc x 30 25 mg com disp bl al plas trans x 30 50 mg com disp bl al plas trans x 30 100 mg com disp bl al plas trans x 30 200 mg com disp bl al plas trans x 30