RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamictal 25 mg comprimidos
Lamictal 50 mg comprimidos
Lamictal 100 mg comprimidos
Lamictal 200 mg comprimidos

Lamictal 2 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar
Lamictal 5 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar
Lamictal 25 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar
Lamictal 50 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar
Lamictal 100 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar
Lamictal 200 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lamictal comprimidos

Cada comprimido de Lamictal 25 mg contém 25 mg de lamotrigina.
Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 23,5 mg de lactose.

Cada comprimido de Lamictal 50 mg contém 50 mg de lamotrigina.
Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 46,9 mg de lactose.

Cada comprimido de Lamictal 100 mg contém 100 mg de lamotrigina.
Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 93,9 mg de lactose.

Cada comprimido de Lamictal 200 mg contém 200 mg de lamotrigina.
Excipiente com efeito conhecido: Cada comprimido contém 109,0 mg de lactose.

Lamictal comprimidos dispersíveis ou para mastigar

Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 2 mg contém 2 mg de lamotrigina.
Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 5 mg contém 5 mg de lamotrigina.
Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 25 mg contém 25 mg de lamotrigina.
Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 50 mg contém 50 mg de lamotrigina.
Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 100 mg contém 100 mg de lamotrigina.
Cada comprimido dispersível ou para mastigar de Lamictal 200 mg contém 200 mg de lamotrigina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido
Comprimido dispersível ou para mastigar

Comprimidos 25 mg:
Comprimidos superelípticos de 6,0 mm, multifacetados, castanho amarelado pálidos, marcados “GSEC7” numa das faces e “25” na outra face.

Comprimidos 50 mg:
Comprimidos superelípticos de 7,4 mm, multifacetados, castanho amarelado pálidos, marcados “GSEE1” numa das faces e “50” na outra face.

Comprimidos 100 mg:
Comprimidos superelípticos de 9,4 mm, multifacetados, castanho amarelado pálidos, marcados “GSEE5” numa das faces e “100” na outra face.

Comprimidos 200 mg:
Comprimidos superelípticos de 10,2 mm, multifacetados, castanho amarelado pálidos, marcados “GSEE7” numa das faces e “200” na outra face.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 2 mg:
Comprimidos redondos de 4,8 mm brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta. Uma das faces tem um bordo biselado e é marcada “LTG” por cima do número 2. A outra face é marcada com duas superelipses sobrepostas em ângulos retos. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 5 mg:
Comprimidos biconvexos alongados (eixo maior de 8,0 mm; eixo menor de 4,0 mm), brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta, com marcação “GS CL2” numa das faces e “5” na outra face. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 25 mg:
Comprimidos superelípticos de 5,2 mm, multifacetados, brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta, com marcação “GSCL5” numa das faces e “25” na outra face. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar ou 50 mg:
Comprimidos superelípticos de 6,6 mm, multifacetados, brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta, com marcação “GSCX7” numa das faces e “50” na outra face. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 100 mg:
Comprimidos superelípticos de 8,3 mm, multifacetados, brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta, com marcação “GSCL7” numa das faces e “100” na outra face. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 200 mg:
Comprimidos superelípticos de 10,4 mm, multifacetados, brancos a esbranquiçados, com odor a groselha preta, com marcação “GSEC5” numa das faces e “200” na outra face. Os comprimidos poderão ser ligeiramente salpicados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Epilepsia

Adultos e adolescentes com 13 ou mais anos de idade
- Terapêutica de associação ou em monoterapia de crises parciais e crises generalizadas, incluindo crises tónico-clónicas.
- Crises associadas à Síndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal é utilizado em terapêutica de associação mas poderá ser o antiepilético (AE) inicial na síndrome de Lennox-Gastaut.

Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 12 anos
- Terapêutica de associação de crises parciais e crises generalizadas, incluindo crises tónico-clónicas e crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.
- Monoterapia nas crises de ausência típicas.

Doença Bipolar

Adultos com 18 ou mais anos de idade
- Prevenção de episódios depressivos em doentes com doença bipolar I que tenham predominantemente episódios depressivos (ver secção 5.1).

Lamictal não está indicado no tratamento agudo de episódios maníacos ou depressivos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia
Os comprimidos de Lamictal devem ser engolidos inteiros e não deverão ser mastigados ou esmagados.

Lamictal comprimidos dispersíveis ou para mastigar podem ser mastigados, dispersos num pequeno volume de água (pelo menos o suficiente para ficarem completamente cobertos) ou deglutidos inteiros com um pouco de água. Não tente administrar quantidades parciais dos comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Se a dose calculada de lamotrigina (por exemplo, para tratamento de crianças com epilepsia ou de doentes com compromisso hepático) não corresponder a comprimidos inteiros, a dose a administrar deverá ser a igual à menor quantidade de comprimidos inteiros.

Reinício da terapêutica
Os prescritores devem avaliar a necessidade de escalonamento da dose até à dose de manutenção, quando se reinicia a terapêutica com Lamictal em doentes que interromperam Lamictal por qualquer motivo, devido ao facto do risco de erupções cutâneas graves estar associado a doses iniciais elevadas e a doses de escalonamento superiores às recomendadas para a lamotrigina (ver secção 4.4). Quanto maior for o intervalo de tempo desde a última dose, maior deverá ser a importância dada ao escalonamento de dose até à dose de manutenção. Quando o intervalo desde a suspensão da lamotrigina exceder o tempo de cinco semividas (ver secção 5.2), Lamictal deverá ser escalonado de um modo geral até à dose de manutenção de acordo com o esquema posológico apropriado.

Recomenda-se que o tratamento com Lamictal não seja reiniciado em doentes que o suspenderam devido à ocorrência de erupções cutâneas associadas ao tratamento anterior com lamotrigina, a não ser que o potencial benefício exceda claramente o risco.

Epilepsia
São referidos de seguida os escalonamentos de doses recomendados e as doses de manutenção para adultos e adolescentes com 13 ou mais anos de idade (Tabela 1) e para crianças e adolescentes com idade entre 2 e 12 anos (Tabela 2). Devido ao risco de erupções cutâneas, a dose inicial e subsequente escalonamento de dose não devem ser excedidos (ver secção 4.4).

Quando os fármacos antiepiléticos (AE) concomitantes são retirados ou quando outros fármacos antiepiléticos/medicamentos são adicionados a regimes terapêuticos contendo lamotrigina, deverá ter-se em consideração o possível efeito consequente na farmacocinética da lamotrigina (ver secção 4.5).

Tabela 1: Adultos e adolescentes com 13 ou mais anos de idade – regime terapêutico recomendado na epilepsia

Regime terapêutico	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção habitual
Monoterapia:	25 mg/dia (uma vez por dia)	50 mg/dia (uma vez por dia)	100 − 200 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 50-100 mg cada uma ou duas semanas até atingir a resposta óptima Em alguns doentes foram necessárias doses de 500 mg/dia para atingir a resposta desejada
Terapêutica de associação COM valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5):			
Este regime terapêutico deverá ser usado com valproato independentemente de quaisquer medicamentos concomitantes	12,5 mg/dia (administrado como 25 mg em dias alternados)	25 mg/dia (uma vez por dia)	100 − 200 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 25-50 mg cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima
Terapêutica de associação SEM valproato e COM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):			

Este regime terapêutico deverá ser usado sem valproato mas com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/dia (uma vez por dia)	100 mg/dia (duas doses divididas)	200 − 400 mg/dia (duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 100 mg cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima Em alguns doentes foram necessárias doses de 700 mg/dia para atingir a resposta desejada
Terapêutica de associação SEM valproato e SEM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):			
Este regime terapêutico deverá ser utilizado com outros medicamentos que não induzam ou inibam significativamente a glucuronidação da lamotrigina	25 mg/dia (uma vez por dia)	50 mg/dia (uma vez por dia)	100 − 200 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 50-100 mg cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima
Nos doentes em tratamento com medicamentos cuja interação farmacocinética com lamotrigina se desconhece (ver secção 4.5), deverá ser utilizado o regime terapêutico recomendado para a lamotrigina com valproato concomitante.			

Tabela 2: Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 12 anos – regime terapêutico recomendado na epilepsia (dose total diária em mg/kg peso corporal/dia) (**)

Regime terapêutico	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Dose de manutenção habitual
Monoterapia de crises de ausência típicas:	0,3 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	0,6 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	1 – 15 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 0,6 mg/kg/dia cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima, com uma dose de manutenção máxima de 200 mg/dia.
Terapêutica de associação COM valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5):			

Este regime terapêutico deverá ser usado com valproato independentemente de quaisquer medicamentos concomitantes	0,15 mg/kg/dia (*) (uma vez por dia)	0,3 mg/kg/dia (uma vez por dia)	1 − 5 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 0,3 mg/kg/dia cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima, com uma dose de manutenção máxima de 200 mg/dia
Terapêutica de associação SEM valproato e COM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):			
Este regime terapêutico deverá ser usado sem valproato mas com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dia (duas doses divididas)	1,2 mg/kg/dia (duas doses divididas)	5 − 15 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 1,2 mg/kg/dia cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima, com uma dose de manutenção máxima de 400 mg/dia
Terapêutica de associação SEM valproato e SEM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):			
Este regime terapêutico deverá ser utilizado com outros medicamentos que não induzam ou inibam significativamente a glucuronidação da lamotrigina	0,3 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	0,6 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	1 − 10 mg/kg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas) Para atingir a manutenção, as doses poderão ser aumentadas num máximo de 0,6 mg/kg/dia cada uma ou duas semanas até atingir a resposta ótima, com uma dose de manutenção máxima de 200 mg/dia
Nos doentes em tratamento com medicamentos cuja interação farmacocinética com lamotrigina se desconhece (ver secção 4.5), deverá ser utilizado o regime terapêutico recomendado para a lamotrigina com valproato concomitante.			
(*) (Onde os comprimidos de 2 mg são a dosagem mais baixa comercializada) NOTA:- Se a dose diária calculada, em doentes que estejam a tomar valproato, for de 1 mg ou mais, mas menos que 2 mg, então poderá administrar-se Lamictal 2 mg comprimidos dispersíveis ou para mastigar em dias alternados durante as duas primeiras semanas. Se a dose diária calculada em doentes a tomar valproato for inferior a 1 mg, Lamictal não deve ser administrado. NÃO tente administrar quantidades parciais dos comprimidos dispersíveis ou para mastigar. (*) (Onde os comprimidos de 5 mg são a dosagem mais baixa comercializada) NOTA:- Se a dose diária calculada, em doentes que estejam a tomar valproato, estiver entre 2,5 a 5 mg, então poderá administrar-se 5 mg em dias alternados durante as duas primeiras semanas. Se a dose diária calculada em doentes a tomar valproato for inferior a 2,5 mg, lamotrigina dispersível ou para mastigar não deve ser utilizada. NÃO tente administrar quantidades parciais dos comprimidos dispersíveis ou para mastigar.			

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

De modo a assegurar que a dose terapêutica é mantida, o peso da criança deverá ser monitorizado e a dose revista à medida que ocorrem alterações do peso. É provável que doentes com idades entre os dois e seis anos necessitem de uma dose de manutenção no limite mais elevado do intervalo recomendado.

Se o controlo da epilepsia for obtido com a terapêutica de associação, os fármacos antiepiléticos concomitantes podem ser retirados, continuando os doentes com Lamictal em monoterapia.

Crianças com idade inferior a 2 anos:
Existe informação limitada sobre a eficácia e segurança da lamotrigina em terapêutica de associação nas crises parciais em crianças com idades entre 1 mês e 2 anos (ver secção 4.4). Não existem dados em crianças com idade inferior a 1 mês. Assim, Lamictal não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 2 anos. Se mesmo assim, com base na necessidade clínica, é tomada a decisão de tratar, ver secções 4.4, 5.1 e 5.2.

Doença bipolar
São referidos, nas tabelas seguintes, os escalonamentos de doses recomendados e as doses de manutenção em adultos com 18 ou mais anos de idade. O regime de transição envolve o escalonamento de dose de lamotrigina até se obter uma dose de manutenção estabilizada durante seis semanas (Tabela 3), após as quais outros medicamentos psicotrópicos e/ou fármacos AE podem ser retirados, se clinicamente indicado (Tabela 4). São também referidos de seguida (Tabela 5) os ajustes de dose após a adição de outros medicamentos psicotrópicos e/ou fármacos AE. Devido ao possível risco de erupções cutâneas, a dose inicial e o subsequente escalonamento de dose não devem ser excedidos (ver secção 4.4).

Tabela 3: Adultos com 18 ou mais anos de idade – escalonamento de dose recomendado até à dose total diária de manutenção de estabilização no tratamento da doença bipolar

Regime terapêutico	Semanas 1 + 2	Semanas 3 + 4	Semana 5	Dose de estabilização alvo (Semana 6) (*)
Monoterapia com lamotrigina OU terapêutica de associação SEM valproato e SEM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado com outros medicamentos que não induzam ou inibam significativamente a glucuronidação da lamotrigina	25 mg/dia (uma vez por dia)	50 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	100 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	200 mg/dia – dose alvo habitual para resposta ótima (uma vez por dia ou duas doses divididas) Doses no intervalo 100 - 400 mg/dia utilizadas nos ensaios clínicos
Terapêutica de associação COM valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5):				

Este regime terapêutico deverá ser usado com valproato independentemente de quaisquer medicamentos concomitantes	12,5 mg/dia (administrado sob a forma de 25 mg em dias alternados)	25 mg/dia (uma vez por dia)	50 mg/dia (uma vez por dia ou duas doses divididas)	100 mg/dia - dose alvo habitual para obter resposta ótima (uma vez por dia ou duas doses divididas) A dose máxima de 200 mg/dia pode ser utilizada dependendo da resposta clínica
Terapêutica de associação SEM valproato e COM indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):				
Este regime terapêutico deverá ser usado sem valproato mas com: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	50 mg/dia (uma vez por dia)	100 mg/dia (duas doses divididas)	200 mg/dia (duas doses divididas)	300 mg/dia na semana 6, se necessário, aumentar para a dose alvo habitual de 400 mg/dia na semana 7, para obter resposta ótima (duas doses divididas)
Nos doentes em tratamento com medicamentos cuja interação farmacocinética com lamotrigina se desconhece (ver secção 4.5), deverá ser utilizado o escalonamento de dose recomendado para a lamotrigina com valproato concomitante.				

(*) A dose de estabilização alvo irá variar dependendo da resposta clínica.

Tabela 4: Adultos com 18 ou mais anos de idade – dose diária total de manutenção de estabilização após retirada de medicamentos concomitantes no tratamento da doença bipolar
Assim que for obtida a dose alvo de manutenção de estabilização, poderão ser retirados os outros medicamentos conforme referido de seguida.

Regime terapêutico	Dose de estabilização de lamotrigina (antes da suspensão)	Semana 1 (início da suspensão)	Semana 2	Semana 3 e seguintes (*)
Suspensão de valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5), dependendo da dose original de lamotrigina:				
Quando o valproato é interrompido, duplicar a dose de estabilização sem exceder um aumento de mais de 100 mg/semana	100 mg/dia	200 mg/dia	Manter esta dose (200 mg/dia) (duas doses divididas)	
	200 mg/dia	300 mg/dia	400 mg/dia	Manter esta dose (400 mg/dia)

Suspensão de indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5), dependendo da dose original de lamotrigina:				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado após a suspensão dos seguintes fármacos: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	400 mg/dia	400 mg/dia	300 mg/dia	200 mg/dia
	300 mg/dia	300 mg/dia	225 mg/dia	150 mg/dia
	200 mg/dia	200 mg/dia	150 mg/dia	100 mg/dia
Suspensão de medicamentos que NÃO inibem ou induzem significativamente a glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado quando se suspendem outros medicamentos que não induzam ou inibam significativamente a glucuronidação da lamotrigina	Manter a dose alvo atingida no escalonamento de dose (200 mg/dia; duas doses divididas) (intervalo de doses 100 - 400 mg/dia)			
Nos doentes em tratamento com medicamentos cuja interação farmacocinética com lamotrigina se desconhece (ver secção 4.5), o regime terapêutico recomendado para a lamotrigina consiste em manter inicialmente a dose atual e ajustar o tratamento com lamotrigina com base na resposta clínica.				

(*) A dose pode ser aumentada para 400 mg/dia se necessário

Tabela 5: Adultos com 18 ou mais anos de idade – ajuste da dose diária de lamotrigina após a adição de outros medicamentos no tratamento da doença bipolar
Não existe experiência clínica no ajuste da dose diária de lamotrigina após a adição de outros medicamentos. No entanto, com base em estudos de interação com outros medicamentos, poderão ser feitas as seguintes recomendações:

Regime terapêutico	Dose de estabilização de lamotrigina (antes da adição)	Semana 1 (início da adição)	Semana 2	Semana 3 e seguintes
Adição de valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5), dependendo da dose original de lamotrigina:				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado quando o valproato é adicionado independentemente de quaisquer outros medicamentos concomitantes.	200 mg/dia	100 mg/dia	Manter esta dose (100 mg/dia)	
	300 mg/dia	150 mg/dia	Manter esta dose (150 mg/dia)	
	400 mg/dia	200 mg/dia	Manter esta dose (200 mg/dia)	
Adição de indutores da glucuronidação da lamotrigina em doentes que NÃO estão a tomar valproato (ver secção 4.5), dependendo da dose original de lamotrigina:				

Este regime terapêutico deverá ser utilizado quando os seguintes fármacos são adicionados sem valproato: fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	400 mg/dia
	150 mg/dia	150 mg/dia	225 mg/dia	300 mg/dia
	100 mg/dia	100 mg/dia	150 mg/dia	200 mg/dia
Adição de medicamentos que NÃO inibam ou induzam significativamente a glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado quando se adicionam outros medicamentos que não induzam ou inibam significativamente a glucuronidação da lamotrigina	Manter a dose alvo atingida no escalonamento de dose (200 mg/dia; intervalo de doses 100 - 400 mg/dia)			
Nos doentes em tratamento com medicamentos cuja interação farmacocinética com lamotrigina se desconhece (ver secção 4.5), deverá ser utilizado o regime terapêutico recomendado para a lamotrigina com valproato concomitante.				

Suspensão de Lamictal em doentes com doença bipolar
Não se verificou aumento na incidência, gravidade ou tipo de reações adversas após a interrupção brusca de lamotrigina comparativamente ao placebo, nos estudos clínicos. Assim, os doentes podem interromper a administração de Lamictal sem que seja necessária uma redução gradual da dose.

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos
Lamictal não está indicado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos porque um estudo aleatorizado de abandono demonstrou não existir eficácia significativa e mostrou aumento da notificação de comportamento suicida (ver secção 4.4 e 5.1).

Recomendações posológicas gerais de Lamictal em populações especiais de doentes

Mulheres a tomar contracetivos hormonais
A utilização da associação etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) aumenta a depuração da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, originando uma diminuição dos níveis da lamotrigina. Após a titulação, poderão ser necessárias doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina (até duas vezes) para se atingir uma resposta terapêutica máxima. Durante a semana de interrupção da toma, foi observado um aumento de duas vezes nos níveis de lamotrigina. Não poderão ser excluídos eventos adversos relacionados com a dose. Assim, deverá ser considerada a utilização de contracetivos sem semana de interrupção da toma como primeira linha (por exemplo, contracetivos hormonais contínuos ou métodos não-hormonais; ver secções 4.4 e 4.5).

Início da toma de contracetivos hormonais em doentes tratadas com doses de manutenção de lamotrigina e que NÃO estejam a tomar indutores da glucuronidação da lamotrigina

A dose de manutenção da lamotrigina poderá ter de ser, na maioria dos casos, aumentada até 2 vezes (ver secção 4.4 e 4.5). Recomenda-se que a partir do momento em que a contraceção hormonal é iniciada, a dose de lamotrigina seja aumentada em 50 a 100 mg/dia em cada semana, de acordo com a resposta clínica individual. Os aumentos da dose não deverão ultrapassar esta taxa, exceto quando a resposta clínica suporta aumentos maiores. Poderá ser considerada a medição das concentrações séricas da lamotrigina antes e após o início dos contracetivos hormonais, como confirmação de que a concentração basal de lamotrigina é mantida. Se necessário, a dose deve ser adaptada. Em mulheres a tomar um contracetivo hormonal, que inclua uma semana de tratamento inativo (semana de interrupção da toma), a monitorização dos níveis séricos da lamotrigina deverá ser efetuada durante a semana 3 do tratamento ativo, i.e. nos dias 15 a 21 do ciclo da pílula. Nesse sentido, deverá ser considerada a utilização de contracetivos sem semana de interrupção da toma, como primeira linha (por exemplo, contracetivos hormonais contínuos ou métodos não-hormonais; ver secção 4.4 e 4.5).

Interrupção da toma de contracetivos hormonais em doentes tratadas com doses de manutenção de lamotrigina e que NÃO estejam a tomar indutores da glucuronidação da lamotrigina
A dose de manutenção da lamotrigina poderá, na maioria dos casos, ter de ser diminuída até 50% (ver secções 4.4 e 4.5). Recomenda-se que a dose diária de lamotrigina seja reduzida gradualmente em 50 a 100 mg/dia em cada semana (numa taxa que não ultrapasse os 25% da dose diária total por semana) durante um período de 3 semanas, exceto se a resposta clínica indicar o contrário. Poderá ser considerada a medição das concentrações séricas da lamotrigina antes e após a interrupção dos contracetivos hormonais, como confirmação de que a concentração basal de lamotrigina é mantida. Em mulheres que desejem interromper a toma de um contracetivo hormonal que inclua uma semana de tratamento inativo (semana de interrupção da toma), a monitorização dos níveis séricos da lamotrigina deverá ser efetuada durante a semana 3 do tratamento ativo, i.e., nos dias 15 a 21 do ciclo da pílula. As amostras para a avaliação dos níveis de lamotrigina, após interromper permanentemente a pílula contracetiva, não deverão ser colhidas durante a primeira semana após a interrupção da pílula.

Início do tratamento com lamotrigina em doentes a tomar contracetivos hormonais
O escalonamento da dose deverá seguir as recomendações preconizadas nas tabelas.

Início e interrupção de contracetivos hormonais em doentes tratadas com doses de manutenção de lamotrigina e a TOMAR indutores da glucuronidação da lamotrigina
Poderá não ser necessário o ajuste da dose de manutenção recomendada para a lamotrigina.

Utilização com atazanavir/ritonavir
Não devem ser necessários ajustes ao escalonamento recomendado da dose de lamotrigina quando esta é adicionada à terapêutica já existente de atazanavir/ritonavir.
Nos doentes já a tomar doses de manutenção de lamotrigina e que não estão a tomar indutores da glucuronidação, poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina caso se adicione atazanavir/ritonavir, ou reduzi-la caso atazanavir/ritonavir seja suspenso. Deve ser realizada a monitorização plasmática de lamotrigina antes e durante 2 semanas depois de iniciar ou interromper atazanavir/ritonavir, para verificar se é necessário o ajuste da dose de lamotrigina (ver secção 4.5).

Utilização com lopinavir/ritonavir
Não devem ser necessários ajustes ao escalonamento recomendado da dose de lamotrigina quando esta é adicionada à terapêutica já existente de lopinavir/ritonavir.
Nos doentes já a tomar doses de manutenção de lamotrigina e que não estão a tomar indutores da glucuronidação, poderá ser necessário aumentar a dose de lamotrigina caso se adicione lopinavir/ritonavir, ou reduzi-la caso lopinavir/ritonavir seja suspenso. Deve ser realizada a monitorização plasmática de lamotrigina antes e durante 2 semanas depois de iniciar ou interromper lopinavir/ritonavir, para verificar se é necessário o ajuste da dose de lamotrigina (ver secção 4.5).

Idosos (idade superior a 65 anos)
Não é necessário ajuste da dose recomendada. A farmacocinética da lamotrigina neste grupo etário não difere significativamente da observada numa população de adultos não idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal
A administração de Lamictal a doentes com insuficiência renal deve ser feita com precaução. Em doentes com insuficiência renal terminal, as doses iniciais de lamotrigina devem ser estabelecidas tendo em consideração a administração concomitante de outros medicamentos; doses de manutenção reduzidas poderão ser eficazes nos doentes com compromisso renal significativo (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático
Em geral, as doses iniciais de escalonamento e de manutenção deverão ser reduzidas, aproximadamente, em 50%, em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh grau B) e em 75% no compromisso hepático grave (Child-Pugh grau C). As doses de escalonamento e de manutenção deverão ser ajustadas de acordo com a resposta clínica (ver secção 5.2).

Modo de administração
Para via oral.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Erupções cutâneas
Têm sido notificadas reações adversas cutâneas, que ocorreram geralmente nas primeiras oito semanas após início do tratamento com lamotrigina. A maioria das erupções cutâneas são ligeiras e auto-limitadas, no entanto, foram também notificadas erupções cutâneas graves, requerendo hospitalização e suspensão da lamotrigina. Foram notificadas inclusivamente, erupções cutâneas com potencial risco de vida, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e Reação a fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS); também conhecida como Síndrome de Hipersensibilidade (SH) (ver secção 4.8).

Nos adultos que participaram em estudos, utilizando as recomendações posológicas atuais para a lamotrigina, a incidência das erupções cutâneas graves é de, aproximadamente, 1 em

500 em doentes com epilepsia. Aproximadamente metade destes casos foi notificada como síndrome de Stevens-Johnson (1 em 1.000). Nos ensaios clínicos em doentes com doença bipolar, a incidência de erupções cutâneas graves foi de, aproximadamente, 1 em 1000.

O risco de erupções cutâneas graves é maior nas crianças do que em adultos. Os resultados de vários estudos sugerem que, na criança, a incidência de erupções cutâneas, associadas a internamento hospitalar, é de 1 em 300 a 1 em 100.

Em crianças, a forma inicial das erupções cutâneas poderá ser confundida com uma infeção, pelo que o médico deverá considerar a possibilidade de uma reação medicamentosa à lamotrigina em crianças que desenvolvam sintomas de erupções cutâneas e febre, durante as primeiras oito semanas de terapêutica.

Adicionalmente, o risco de erupções cutâneas parece estar fortemente associado a:
- doses iniciais elevadas de lamotrigina e escalonamento com doses de lamotrigina superiores às recomendadas (ver secção 4.2)
- terapêutica concomitante com valproato (ver secção 4.2).

Deverão também ser tomadas precauções no tratamento de doentes com história de alergia ou erupções cutâneas a outros AE, sendo que a frequência de erupções cutâneas não-graves após o tratamento com lamotrigina foi, aproximadamente, três vezes superior nestes doentes do que nos doentes sem história prévia.

O alelo HLA-B*1502 em indivíduos de origem asiática (principalmente chineses Han e tailandeses) quando tratados com lamotrigina, foi associado ao risco de desenvolver SJS/TEN. Se se souber que estes doentes são positivos para HLA-B*1502, a utilização de lamotrigina deve ser cuidadosamente considerada.

Todos os doentes (adultos e crianças) que desenvolvam erupção cutânea devem ser prontamente avaliados e Lamictal retirado imediatamente, a menos que a erupção cutânea seja claramente não relacionada com o tratamento com lamotrigina. Recomenda-se que Lamictal não seja reiniciado em doentes que o suspenderam devido à ocorrência de erupções cutâneas associadas ao tratamento anterior com lamotrigina, a não ser que o potencial benefício exceda claramente o risco. Se com a utilização da lamotrigina o doente tiver desenvolvido SSJ, NET ou DRESS, o tratamento com lamotrigina não pode voltar a ser reiniciado neste doente.

As erupções cutâneas foram também notificadas como parte de DRESS, também conhecida como síndrome de hipersensibilidade. Esta condição está associada a um quadro variável de sintomas sistémicos, incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anomalias sanguíneas, hepáticas, renais e meningite assética (ver secção 4.8). Esta síndrome é de gravidade clínica variável e poderá, raramente, resultar em coagulação intravascular disseminada e insuficiência orgânica múltipla. É importante notar que as manifestações precoces de hipersensibilidade (por exemplo, febre, linfadenopatia) poderão estar presentes mesmo sem evidência de erupções cutâneas. Se estes sinais e sintomas ocorrerem, o doente deverá ser imediatamente observado, e a terapêutica com Lamictal interrompida, caso não se estabeleça uma etiologia alternativa.

Na maioria dos casos a meningite assética foi reversível após a suspensão do medicamento mas, após reexposição à lamotrigina, houve recorrência num número de casos. A nova exposição resultou num retorno rápido dos sintomas que foram frequentemente mais graves.

A lamotrigina não deve ser reiniciada em doentes que a suspenderam devido a meningite asséptica associada a tratamento prévio com lamotrigina.

Também foram notificadas reações de fotossensibilidade associadas à utilização de lamotrigina (ver secção 4.8). Em diversos casos, a reação ocorreu com uma dose elevada (400 mg ou superior), após aumento da dose ou ajustes rápidos da posologia para doses superiores. Se se suspeitar de fotossensibilidade associada à lamotrigina em doentes com sinais de fotossensibilidade (tal como uma queimadura solar exagerada), deve ser considerada a descontinuação do tratamento. Se a continuação do tratamento com lamotrigina for considerada clinicamente justificada, o doente deve ser aconselhado a evitar a exposição ao sol e à luz UV artificial e a tomar medidas de proteção (por exemplo, uso de vestuário protetor e protetores solares).

Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)
Foi notificada LHH em doentes a tomar lamotrigina (ver secção 4.8). A LHH é caracterizada por sinais e sintomas tais como febre, erupção cutânea, sintomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anomalias na função hepática e coagulação. Os sintomas surgem, normalmente, num prazo de 4 semanas após o início do tratamento, a LHH pode ser fatal.

Os doentes devem ser informados sobre os sintomas associados à LHH e devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico imediatamente se sentirem estes sintomas durante a terapêutica com lamotrigina.

Avaliar imediatamente os doentes que desenvolverem estes sinais e sintomas e considerar um diagnóstico de LHH. A lamotrigina deverá ser suspensa imediatamente, a não ser que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.

Agravamento do estado clínico e risco de suicídio
Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepiléticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepiléticos, contra placebo, mostrou também um pequeno aumento do risco de ideação e comportamento suicida. Não é ainda conhecido o mecanismo que explica este risco e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para a lamotrigina.

Por isso, os doentes devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação ou comportamento suicida.

Em doentes com doença bipolar, poderá ocorrer agravamento dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideação e comportamento suicida, estejam ou não a tomar medicamentos para a doença bipolar, incluindo Lamictal. Assim, os doentes tratados com Lamictal para a doença bipolar deverão ser monitorizados cuidadosamente no que respeita ao agravamento clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e comportamento suicida, especialmente no início do tratamento ou aquando das alterações posológicas. Alguns doentes, como os doentes com história de pensamentos ou comportamento suicida, adultos jovens e os doentes que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, poderão estar em maior risco de pensamentos suicidas ou tentativas de suicídio, sendo que deverão ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Nos doentes em que se verifique agravamento do estado clínico (incluindo desenvolvimento de novos sintomas) e/ou aparecimento de ideação e comportamento suicida, especialmente se estes sintomas forem graves, com início abrupto ou diferentes dos atuais sintomas do doente, deverá ser ponderada a alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de suspensão da terapêutica.

Contracetivos hormonais

Efeito dos contracetivos hormonais na eficácia da lamotrigina
A utilização de uma associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) aumentou a depuração da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, originando uma diminuição dos níveis de lamotrigina (ver secção 4.5). A diminuição dos níveis de lamotrigina tem estado associada a perda de controlo das crises. Após o escalonamento de dose, na maioria dos casos, poderão ser necessárias doses de manutenção mais elevadas (até um máximo de 2 vezes) para atingir uma resposta terapêutica máxima. Quando se interrompem os contracetivos hormonais, a depuração da lamotrigina poderá ser reduzida para metade. Aumentos nas concentrações de lamotrigina poderão estar associados a acontecimentos adversos relacionados com a dose. As doentes deverão ser monitorizadas quanto a este aspeto.

Nas mulheres que não estejam a tomar um indutor da glucuronidação da lamotrigina e que estejam a tomar um contracetivo hormonal cuja posologia inclua uma semana de tratamento inativo (por exemplo, “semana de interrupção da toma”), irão ocorrer aumentos graduais e transitórios dos níveis de lamotrigina durante essa semana (ver secção 4.2). As alterações desta ordem nos níveis de lamotrigina poderão estar associadas a reações adversas. Nesse sentido, deverá ser considerada a utilização de contracetivos sem uma semana de interrupção da toma como terapêutica de primeira linha (por exemplo, contracetivos hormonais contínuos ou métodos não hormonais).

Não foi estudada a interação de outros contracetivos orais nem de fármacos usados na Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) com a lamotrigina, no entanto, estes poderão afectar de forma similar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeitos da lamotrigina na eficácia dos contracetivos hormonais
Um estudo de interação em 16 voluntárias saudáveis demonstrou que quando a lamotrigina e um contracetivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação, observa-se um aumento ligeiro na depuração do levonorgestrel e alteram-se as concentrações séricas de FSH e LH (ver secção 4.5). Desconhece-se o impacto destas alterações na ovulação. No entanto não poderá ser excluída a possibilidade destas alterações provocarem uma diminuição da eficácia contracetiva em algumas doentes a tomar contracetivos hormonais com lamotrigina. Assim, estas doentes deverão ser instruídas para notificarem de imediato alterações no seu padrão menstrual, i.e. pequenas hemorragias.

Dihidrofolato redutase
A lamotrigina tem um efeito inibidor ligeiro da dihidrofolato redutase, pelo que existe a possibilidade de interferência no metabolismo dos folatos durante a terapêutica a longo prazo (ver secção 4.6). No entanto, durante a administração prolongada no ser humano, a lamotrigina não induziu alterações significativas na concentração de hemoglobina, volume corpuscular médio, ou concentrações de folato no soro ou glóbulos vermelhos até um ano, ou na concentração de folato nos glóbulos vermelhos até 5 anos.

Insuficiência renal
Em estudos de dose única efetuados em doentes com insuficiência renal terminal, as concentrações plasmáticas da lamotrigina não foram significativamente alteradas. No entanto, é de esperar uma acumulação do metabolito glucuronido, pelo que se recomenda precaução no tratamento de doentes com insuficiência renal.

Doentes que tomam outras formulações contendo lamotrigina
Lamictal não deve ser administrado a doentes que estão atualmente a ser tratados com qualquer outra formulação contendo lamotrigina, sem consultar o médico.

ECG tipo Brugada e outras anormalidades da condução e do ritmo cardíaco
Foi notificada anomalia arritmogénica do ST-T e ECG com padrão típico de Brugada em doentes tratados com lamotrigina. Com base nos resultados in vitro, a lamotrigina pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir proarritmia em conconcentrações terapeuticamente relevantes em doentes com doença cardíaca. A lamotrigina comporta-se como um agente antiarrítmico fraco de classe IB com potenciais riscos associados em eventos cardíacos graves ou fatais. A utilização concomitante de outros bloqueadores dos canais de sódio poderá aumentar ainda mais os riscos (ver secção 5.3). Em doses terapêuticas até 400 mg/dia, a lamotrigina não retardou a condução ventricular (ampliar o QRS) ou causou prolongamento do intervalo QT em indivíduos saudáveis num estudo QT completo. O uso de lamotrigina deve ser cuidadosamente considerado em doentes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente relevante, como a síndroma de Brugada ou outras canalopatias cardíacas; insuficiência cardíaca, cardiopatia isquémica, bloqueio cardíaco ou arritmias ventriculares. Se a lamotrigina for clinicamente justificada nestes doentes, deve-se considerar a consulta com um cardiologista antes de iniciar lamotrigina.

Excipientes
Lamictal comprimidos (comprimidos de 25, 50, 100 e 200 mg) contêm lactose mono-hidratada. Os doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Lamictal comprimidos e Lamictal comprimidos dispersíveis ou para mastigar contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Desenvolvimento em crianças
Não existem dados sobre o efeito da lamotrigina no crescimento, maturação sexual, desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental das crianças.

Precauções relacionadas com a epilepsia
Tal como com outros antiepiléticos, a interrupção brusca de Lamictal poderá provocar recorrência das crises. A dose de Lamictal deverá ser gradualmente reduzida ao longo de um período de duas semanas, a menos que, por razões de segurança (por exemplo, erupções cutâneas), seja necessária uma interrupção brusca.

É referido na literatura que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epilético, poderão originar rabdomiólise, insuficiência orgânica múltipla e coagulação intravascular disseminada, por vezes com resultado fatal. Ocorreram casos semelhantes associados à utilização de lamotrigina.

Poderá ser observado um agravamento clinicamente significativo da frequência das convulsões em vez de uma melhoria. Em doentes com mais do que um tipo de crises, o benefício observado com o controlo de um tipo de crise deve ser ponderado relativamente ao agravamento observado noutro tipo de crise.

As crises mioclónicas poderão agravar-se com a lamotrigina.

Os dados sugerem que as respostas em associação com indutores enzimáticos são menores do que em associação com agentes antiepiléticos indutores não-enzimáticos. A razão é desconhecida.

Em crianças a tomar lamotrigina para o tratamento das crises de ausência típicas, a eficácia poderá não ser mantida em todos os doentes.

Precauções relacionadas com a doença bipolar

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos
O tratamento com antidepressivos está associado ao aumento do risco de ideação e comportamento suicida em crianças e adolescentes com perturbação depressiva major e outras perturbações psiquiátricas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

As uridina 5´- difosfato (UDP)-glucuroniltransferases (UGTs) foram identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. Medicamentos que induzem ou inibem a glucuronidação podem, portanto, afetar a depuração aparente da lamotrigina. Indutores potentes ou moderados da enzima do citocromo P450 3A4 (CYP3A4), também conhecidos por induzir as UGTs, podem também aumentar o metabolismo da lamotrigina. Não existe evidência clinicamente significativa de que a lamotrigina cause indução ou inibição das enzimas do citocromo P450. A lamotrigina poderá induzir o seu próprio metabolismo, mas o efeito é moderado e é improvável que tenha consequências clínicas signifcativas.

Os medicamentos que demonstraram ter um impacto clinicamente relevante na concentração de lamotrigina encontram-se indicados na Tabela 6. A orientação específica sobre dosagem para estes medicamentos é fornecida na seção 4.2. Adicionalmente, esta tabela apresenta os medicamentos que demonstraram ter pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina. Geralmente, não é expectável que a administração concomitante de tais medicamentos resulte em impacto clínico. No entanto, deverão ser considerados os doentes cuja epilepsia é especialmente sensível a flutuações nas concentrações de lamotrigina.

Tabela 6: Efeitos de medicamentos na concentração da lamotrigina

Medicamentos que aumentam a concentração de lamotrigina	Medicamentos que diminuem a concentração de lamotrigina	Medicamentos que têm pouco ou nenhum efeito na concentração de lamotrigina
Valproato	Atazanavir/ritonavir *	Aripiprazol
	Carbamazepina	Bupropiom

	Associação de etinilestradiol/ levonorgestrel *	Felbamato
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentina
	Fenobarbital	Lacosamida
	Fenitoína	Levetiracetam
	Primidona	Lítio
	Rifampicina	Olanzapina
		Oxcarbazepina
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalina
		Topiramato
		Zonisamida

* Para orientação sobre dosagem (ver secção 4.2) e, adicionalmente, para mulheres a tomar contracetivos hormonais ver também Contracetivos Hormonais na secção 4.4.

Interações envolvendo fármacos antiepilépticos
O valproato, que inibe a glucuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta a semi-vida média da lamotrigina aproximadamente para o dobro. Em doentes tratados com terapêutica de associação com valproato, deverá ser utilizado o regime terapêutico apropriado (ver secção 4.2)

Alguns fármacos AE (tais como fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e primidona) indutores das enzimas do citocromo P450 também induzem as UGTs e, portanto, aumentam o metabolismo da lamotrigina. Em doentes tratados com terapêutica de associação com fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou primidona, deverá ser utilizado o regime terapêutico apropriado (ver secção 4.2).

Após a introdução da lamotrigina, em doentes em tratamento com carbamazepina, foram notificados efeitos no sistema nervoso central, incluindo tonturas, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas. Estes efeitos resolvem, geralmente, com redução da dose de carbamazepina. Foi observado um efeito semelhante durante um estudo com lamotrigina e oxcarbazepina, em voluntários adultos saudáveis, no entanto, não foi estudada a redução da dose.

Existem dados da literatura publicada sobre diminuição dos níveis de lamotrigina, quando a lamotrigina foi administrada em associação à oxcarbazepina. No entanto, num estudo prospetivo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1200 mg de oxcarbazepina, verificou-se que a oxcarbazepina não alterou o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina também não alterou o metabolismo da oxcarbazepina. Assim, nos doentes tratados com terapêutica de associação com oxcarbazepina, deverá ser utilizado o regime terapêutico para a lamotrigina em terapêutica de associação sem valproato e sem indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.2).

Num estudo com voluntários saudáveis, a administração concomitante de felbamato (1200 mg duas vezes por dia) com lamotrigina (100 mg duas vezes por dia durante 10 dias) não mostrou efeitos clinicamente significativos na farmacocinética da lamotrigina.

Com base numa análise retrospetiva dos níveis plasmáticos, em doentes tratados com lamotrigina tanto com ou sem gabapentina, a gabapentina não parece alterar a depuração aparente da lamotrigina.

As interações potenciais entre o levetiracetam e a lamotrigina foram avaliadas pela avaliação das concentrações séricas dos dois agentes durante ensaios clínicos controlados com placebo. Estes dados indicam que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam e que o levetiracetam não influencia a farmacocinética da lamotrigina.

As concentrações plasmáticas da lamotrigina em estádio estacionário não foram afetadas pela administração concomitante de pregabalina (200 mg, 3 vezes por dia). Não existem interações farmacocinéticas entre a lamotrigina e a pregabalina.

O topiramato não originou alterações nas concentrações plasmáticas da lamotrigina. A administração da lamotrigina resultou num aumento de 15% nas concentrações do topiramato.

Num estudo com doentes com epilepsia, a administração concomitante de zonisamida (200 mg a 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias, não teve efeitos significativos na farmacocinética da lamotrigina.

Num ensaio clínico controlado por placebo em doentes com crises parciais, as concentrações plasmáticas da lamotrigina não foram afetadas pela administração concomitante de lacosamida (200, 400 ou 600 mg/dia).

Numa análise agrupada de dados de três ensaios clínicos controlados por placebo, que avaliaram perampanel como adjuvante em doentes com crises parciais e crises tónico-clónicas generalisadas primárias, a dose mais elevada de perampanel avaliada (12 mg/dia) aumentou a depuração da lamotrigina em menos de 10 %.

Embora tenham sido notificadas alterações nas concentrações plasmáticas de outros fármacos AE, não houve evidência de que a lamotrigina afetasse a concentração plasmática de AE concomitantes em estudos controlados. A evidência de estudos in vitro mostrou que a lamotrigina não desloca outros fármacos AE dos seus sítios de ligação proteica.

Interações envolvendo outros agentes psicoativos
A farmacocinética do lítio, após administração de 2 g de gluconato de lítio anidro, duas vezes por dia, durante 6 dias, a 20 voluntários saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.

Em 12 voluntários, a administração de doses orais múltiplas de bupropiom não apresentou efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética da lamotrigina em dose única, tendo-se verificado apenas um ligeiro aumento na AUC do glucuronido da lamotrigina.

Num estudo em voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziram em média 24% e 20% a AUC e Cmáx da lamotrigina, respetivamente. Doses de 200 mg de lamotrigina não afetaram a farmacocinética da olanzapina.

Doses orais múltiplas de lamotrigina 400 mg por dia, não tiveram efeitos clinicamente significativos na farmacocinética de dose única de 2 mg da risperidona em 14 adultos voluntários saudáveis. Após a administração concomitante de 2 mg de risperidona com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários notificaram sonolência, comparado com 1 em 20 quando a risperidona foi administrada isoladamente, e nenhum quando a lamotrigina foi administrada isoladamente.

Num estudo de 18 doentes adultos com doença bipolar I, a receber um regime estabelecido de lamotrigina (100-400 mg/dia), as doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg/dia para um alvo de 30 mg/dia ao longo de um período de 7 dias e mantidas durante mais 7 dias, uma vez por dia. Foi observada uma redução média de aproximadamente 10% na Cmáx e na AUC da lamotrigina.

Ensaios in vitro, demonstraram que a formação do metabolito primário da lamotrigina, 2-N-glucuronido, foi minimamente inibido pela incubação concomitante com amitriptilina, bupropiom, clonazepam, haloperidol, ou lorazepam. Estas experiências também sugerem que é improvável que o metabolismo da lamotrigina seja inibido pela clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona. Adicionalmente, um estudo sobre o metabolismo do bufuralol em microssomas hepáticos humanos sugere que a lamotrigina não reduz a depuração de medicamentos eliminados predominantemente pelo CYP2D6.

Interações envolvendo contracetivos hormonais

Efeito dos contracetivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina

Num estudo com 16 mulheres voluntárias, a administração de 30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel num comprimido contracetivo oral provocou um aumento de aproximadamente 2 vezes na depuração oral da lamotrigina resultando numa redução média de 52% e 39% na AUC e Cmáx da lamotrigina respetivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram no decurso da semana de tratamento inativo (incluindo a semana de interrupção da toma da pílula), com as concentrações de lamotrigina no final da semana de tratamento inativo sendo aproximadamente, em média, 2 vezes mais elevadas do que durante a terapêutica concomitante (ver secção 4.4). Não deverão ser necessários ajustes às linhas orientadoras sobre escalonamento de doses recomendadas para a lamotrigina somente com base na utilização de contracetivos hormonais, mas a dose de manutenção da lamotrigina necessitará de ser aumentada ou diminuída na maioria dos casos quando se iniciar ou terminar a utilização de contracetivos hormonais (ver secção 4.2).

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contracetivos hormonais

Num estudo com 16 mulheres voluntárias, a dose de manutenção de 300 mg de lamotrigina não teve qualquer efeito na farmacocinética do componente etinilestradiol da pílula contracetiva de combinação oral. Foi observado um ligeiro aumento da depuração oral do levonorgestrel originando uma redução média de 19% e 12% na AUC e Cmáx do levonorgestrel respetivamente. A quantificação dos níveis séricos de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicou alguma perda de supressão de atividade hormonal ovárica em algumas mulheres, no entanto a quantificação dos níveis séricos da progesterona indicou não existir evidência hormonal de ovulação em qualquer uma das 16 mulheres. Desconhece-se o impacto do ligeiro aumento da depuração do levonorgestrel e das alterações nos níveis séricos de FSH e LH na ovulação (ver secção 4.4). Não foram estudados os efeitos de outras doses de lamotrigina para além de 300 mg/dia, nem foram realizados estudos utilizando outras formulações hormonais femininas.

Interações envolvendo outros medicamentos

Num estudo com 10 homens voluntários, a rifampicina aumentou a depuração da lamotrigina e diminuiu a semi-vida da lamotrigina devido à indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glucuronidação. Nos doentes em terapêutica concomitante com rifampicina, deverá ser utilizado o regime terapêutico apropriado (ver secção 4.2).

Num estudo com voluntários saudáveis, a associação lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente em metade as concentrações plasmáticas da lamotrigina, provavelmente por indução da glucuronidação. Em doentes a receber terapêutica de combinação com lopinavir/ritonavir, deverá ser utilizado o regime terapêutico apropriado (ver secção 4.2).

Num estudo realizado em voluntários saudáveis adultos, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrado durante 9 dias reduziu a AUC e a Cmáx plasmática de lamotrigina (dose única de 100 mg) numa média de 32% e 6%, respetivamente. Nos doentes a fazer terapêutica concomitante com atazanavir/ritonavir, deve utilizar-se o regime terapêutico apropriado (ver secção 4.2).

Num estudo realizado em voluntários saudáveis adultos, paracetamol 1g (quatro vezes ao dia) reduziu a AUC e a Cmin plasmática da lamotrigina numa média de 20% e 25%, respetivamente.

Dados de avaliação in vitro demonstraram que a lamotrigina, mas não o metabolito N(2)-glucuronido, é um inibidor do Transportador Orgânico 2 (OCT 2) em concentrações potencialmente clinicamente relevantes. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor do OCT 2 com valor de IC50 de 53,8 µM. A administração concomitante da lamotrigina com medicamentos excretados por via renal e que são substratos do OCT 2 (p.e. metformina, gabapentina e vareniclina) pode resultar em níveis plasmáticos aumentados destes medicamentos.
O significado clínico deste facto não foi ainda claramente definido, contudo deve ser tida precaução em doentes com administração concomitante destes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Risco relacionado com os antiepiléticos em geral
As mulheres em idade fértil deverão receber aconselhamento médico especializado. O tratamento com medicamentos antiepiléticos deverá ser reavaliado sempre que a mulher pretenda engravidar. Em mulheres tratadas para a epilepsia, a interrupção súbita da terapêutica com AE deverá ser evitada uma vez que pode originar crises epiléticas com consequências graves para a mulher e para o feto. Deve priveligiar-se a monoterapia sempre que possível porque o tratamento com vários medicamentos AE poderá estar associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente ao tratamento em monoterapia, dependendo dos medicamentos AE associados.

Risco relacionado com a lamotrigina
Gravidez
Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas expostas a monoterapia com lamotrigina durante o primeiro trimestre da gravidez (mais de 8700) não sugere um aumento substancial no risco de malformações congénitas major incluindo fenda palatina. Estudos em animais mostraram toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3).

Caso a terapêutica com Lamictal seja considerada necessária durante a gravidez, recomenda-se que seja utilizada a dose terapêutica mais baixa possível.

A lamotrigina tem um efeito inibitório ligeiro na dihidrofolato redutase, pelo que poderá teoricamente originar um aumento do risco de danos embriofetais pela redução dos níveis de ácido fólico. Poderá ser considerada a administração de ácido fólico quando se pretenda engravidar e durante a fase inicial de gravidez.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez poderão afetar os níveis e/ou efeito terapêutico da lamotrigina. Existem relatos de diminuição dos níveis plasmáticos de lamotrigina durante a gravidez com um potencial risco de perda do controlo das crises. Após o nascimento, os níveis de lamotrigina poderão aumentar rapidamente com um risco de acontecimentos adversos relacionadas com a dose. Por esse motivo, as concentrações séricas da lamotrigina deverão ser monitorizadas antes, durante e após a gravidez, bem como logo após o nascimento. Se necessário, a dose deve ser adaptada para manter as concentrações séricas da lamotrigina no mesmo nível anterior à gravidez, ou adaptado de acordo com a resposta clínica. Adicionalmente, os efeitos indesejáveis relacionados com a dose deverão ser monitorizados após o nascimento.

Amamentação
Foi notificado que a lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando nos lactentes em níveis totais de lamotrigina até cerca de aproximadamente 50% dos da mãe. Assim, em alguns lactentes em amamentação, as concentrações séricas de lamotrigina poderão atingir níveis em que ocorrem efeitos farmacológicos.
Os potenciais benefícios da amamentação deverão ser considerados em relação ao potencial risco para ocorrência de efeitos adversos no lactente. Caso a mulher decida amamentar durante a terapêutica com lamotrigina, o lactente deverá ser monitorizado quanto a efeitos adversos, tais como sedação, erupção cutânea e ganho insuficiente de peso.

Fertilidade
Experiências em animais não mostraram compromisso da fertilidade devido à lamotrigina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Considerando a variação individual na resposta a todos os fármacos AE, os doentes a tomar Lamictal para o tratamento da epilepsia deverão consultar o seu médico sobre os problemas específicos com condução e epilepsia.

Não foram realizados estudos sobre os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Dois estudos em voluntários demonstraram que o efeito da lamotrigina sobre a coordenação visual motora fina, movimentos oculares, balanceio corporal e efeitos sedativos subjetivos, não diferiram dos obtidos com placebo. Nos ensaios clínicos com lamotrigina, foram notificadas reações adversas de carácter neurológico, tais como tonturas e diplopia. Assim, os doentes devem observar a forma como são afetados com a terapêutica com Lamictal antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis para as indicações da epilepsia e da doença bipolar, são baseados na informação disponível de estudos clínicos controlados e de outra experiência clínica, e estão listados na tabela abaixo. As categorias de frequência derivam de estudos clínicos controlados [monoterapia na epilepsia (identificados por †) e doença bipolar (identificados por §)]. Quando as categorias de frequência diferem entre os dados de ensaios clínicos de epilepsia e de doença bipolar é apresentada a frequência mais conservadora. Contudo, quando não estão disponíveis dados de ensaios clínicos controlados, as categorias de frequência foram obtidas a partir de outra experiência clínica.

A convenção seguinte tem sido utilizada na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes (≥ 1/10), frequentes (≥ 1/100, < 1/10), pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100), raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000), muito raros (< 1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Sistema de Classe de Órgãos	Acontecimento Adverso	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anomalias hematológicas [1] incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose. Linfo-histiocitose hemofagocítica (ver secção 4.4) Linfadenopatia[1] Pseudolinfoma	Muito raros Muito raros Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	DRESS/Síndrome de hipersensibilidade (2) Hipogamaglobulinemia	Muito raros Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	Agressividade, irritabilidade. Confusão, alucinações, tiques Pesadelos	Frequentes Muito raros Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias †§ Sonolência†§, tonturas†§, tremor†, insónia†, agitação§ Ataxia† Nistagmo†, meningite assética (ver secção 4.4) Insegurança, distúrbios no movimento, agravamento da doença de Parkinson [3], efeitos extrapiramidais, coreoatetose†, aumento da frequência das crises.	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Raros Muito raros
Afeções oculares	Diplopia†, visão turva† Conjuntivite	Pouco frequentes Raros
Doenças gastrointestinais	Náuseas†, vómitos†, diarreia†, boca seca§	Frequentes
Afeções hepatobiliares	Falência hepática, disfunção hepática [4], aumento dos valores dos testes da função hepática.	Muito raros

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupções cutâneas [5]§†	Muito frequentes
	Alopécia, reação de fotossensibilidade	Pouco frequentes
	Síndrome de Stevens-Johnson§	Raros
	Necrólise epidérmica tóxica	Muito raros
	Reação a fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos [2]	Muito raros
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia§	Frequentes
	Reações semelhantes à do Lupus	Muito raros
Doenças renais e urinárias	Nefrite túbulo-intersticial (pode acorrer em associação com uveíte)	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Cansaço†, dor§, lombalgia§	Frequentes

Decrição de reações adversas selecionadas

[1] As anomalias hematológicas e a linfadenopatia podem ou não estar associadas à Reação a fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS) / síndrome de hipersensibilidade (ver Advertências e precauções especiais de utilização e Doenças do sistema imunitário).

[2] As erupções cutâneas foram também notificadas como parte desta síndrome, também conhecida por DRESS. Esta condição é associada a um quadro variável de sintomas sistémicos incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, e anomalias sanguíneas, hepáticas e renais. Esta síndrome apresenta uma gravidade clínica variável e poderá, raramente, resultar em coagulação intravascular disseminada e falência multissistémica. É importante notar que as manifestações precoces de hipersensibilidade (por ex. febre, linfadenopatia) poderão estar presentes mesmo sem evidência de erupções cutâneas. Se estes sinais e sintomas ocorrerem, o doente deverá ser imediatamente avaliado e a terapêutica com Lamictal interrompida, caso não se estabeleça uma etiologia alternativa (ver secção 4.4).

[3] Estes efeitos foram notificados durante outras experiências clínicas. Foram notificados casos em que a lamotrigina poderá ter agravado os sintomas parkinsónicos em doentes com doença de Parkinson pré-existente e casos isolados de efeitos extrapiramidais e coreoatetose em doentes sem esta condicionante.

[4] A disfunção hepática ocorre normalmente em associação com reações de hipersensibilidade, mas foram notificados casos isolados sem que fossem observados sinais de hipersensibilidade.

[5] Em ensaios clínicos realizados em adultos, as erupções cutâneas ocorreram em até 8-12% dos doentes a tomar lamotrigina e em 5-6% dos doentes a tomar placebo. As erupções cutâneas levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos doentes. A erupção

cutânea, habitualmente de aspeto maculopapuloso, geralmente aparece no espaço de oito semanas após o início do tratamento e resolve com a suspensão de Lamictal (ver secção 4.4).

Foram notificadas erupções cutâneas graves com potencial risco de vida, incluindo síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) e Reação a Fármaco com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos (DRESS). Embora a maioria recupere com a interrupção do tratamento com lamotrigina, alguns doentes sofreram cicatrizes irreversíveis tendo havido casos raros de morte associada (ver secção 4.4).

Em geral, o risco de erupções cutâneas parece estar fortemente associado a:
- doses iniciais elevadas de lamotrigina e escalonamento com doses superiores às recomendadas (ver secção 4.2).
- terapêutica concomitante com valproato (ver secção 4.2).

Em doentes a fazer terapêutica com lamotrigina a longo prazo, foram notificados diminuição da densidade mineral óssea, osteopenia, osteoporose e fraturas. O mecanismo através do qual a lamotrigina afeta o metabolismo ósseo não foi identificado.

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais
Foi notificada ingestão aguda de doses 10 a 20 vezes superiores à dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A sobredosagem resultou em sintomas que incluíram nistagmo, ataxia, alterações da consciência, convulsão de grande mal e coma. Em doentes com sobredosagem foi também observado alargamento do QRS (atraso na condução intraventricular) e prolongamento QT. O alargamento da duração do QRS para mais de 100 msec pode estar associado a toxicidade mais grave.

Tratamento
Em caso de sobredosagem, o doente deverá ser hospitalizado e receber terapêutica de suporte adequada. Poderá ser efetuada, se indicada, terapêutica com vista à diminuição da absorção (carvão ativado). Tratamento adicional deverá ser efetuado conforme a indicação clínica, tendo em conta os potenciais efeitos na condução cardíaca (ver secção 4.4). A utilização de terapia lipídica intravenosa pode ser considerada para o tratamento de cardiotoxicidade que não responde de forma adequada ao bicarbonato de sódio. Não existe experiência com hemodiálise como tratamento da sobredosagem. Em seis voluntários com disfunção renal,

foram removidos do organismo 20% de lamotrigina durante uma sessão de 4 horas de hemodiálise (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros antiepiléticos, código ATC: N03AX09

Mecanismo de ação
Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina é um bloqueador de uso- e voltagem-dependente dos canais de sódio sensíveis a voltagem. Inibe as descargas repetitivas sustidas em neurónios e inibe a libertação de glutamato (o neurotransmissor que desempenha um papel fundamental no desencadeamento de crises epiléticas). Estes efeitos poderão contribuir para as propriedades anticonvulsivas da lamotrigina.

Em contraste, os mecanismos pelos quais a lamotrigina exerce a sua ação terapêutica na doença bipolar não foram estabelecidos, no entanto a interação com os canais de sódio dependentes da voltagem parece ser importante.

Efeitos farmacodinâmicos
Os resultados de testes destinados a avaliar os efeitos dos fármacos sobre o sistema nervoso central, utilizando doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários saudáveis, não diferiram dos obtidos com placebo, enquanto que a administração de 1000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam individualmente diminuíram significativamente a coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram o balanceio corporal e provocaram efeitos sedativos subjetivos.

Num outro estudo, a administração oral de doses únicas de 600 mg de carbamazepina, diminuiu significativamente a coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentou o balanceio corporal e a frequência cardíaca, enquanto que os resultados obtidos com doses de 150 mg e 300 mg de lamotrigina não diferiram dos obtidos com placebo.

Estudo do efeito da lamotrigina na condução cardíaca
Um estudo em voluntários adultos saudáveis avaliou o efeito de doses repetidas de lamotrigina (até 400 mg/dia) na condução cardíaca, avaliada por ECG 12-canais. Não se verificou efeito clinicamente significativo da lamotrigina no intervalo QT quando comparado com o placebo.

Eficácia e segurança clínica
Prevenção de episódios de humor em doentes com doença bipolar
Dois estudos avaliaram a eficácia da lamotrigina na prevenção de episódios de humor em doentes com doença bipolar I.

O estudo clínico SCAB2003, multicêntrico, em dupla ocultação, com duplo placebo, controlado com placebo e lítio, aleatorizado, com dose fixa, avaliou a prevenção a longo prazo da recaída e recorrência da depressão e/ou mania em doentes com doença bipolar I, que tinham tido recentemente, ou para os quais estava a decorrer, um episódio depressivo major. Uma vez estabilizados após utilização de lamotrigina em monoterapia, ou em terapêutica de associação, os doentes foram aleatoriamente incluídos num dos cinco grupos de tratamento:

lamotrigina (50, 200, 400 mg/dia), lítio (níveis séricos de 0,8 a 1,1 mMol/l) ou placebo durante um máximo de 76 semanas (18 meses). O objetivo principal foi o "Tempo para Intervenção num Episódio de Humor (TIME)", em que as intervenções eram terapêutica farmacológica adicional ou terapia electroconvulsiva (ECT). O estudo SCAB2006 tinha um desenho semelhante ao estudo SCAB2003, no entanto diferia do estudo SCAB2003 na avaliação de uma dose flexível de lamotrigina (100 a 400 mg/dia) e incluindo doentes com doença bipolar I que tinham tido recentemente ou para os quais estava a decorrer um episódio de mania. Os resultados são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Resumo dos resultados dos estudos que investigaram a eficácia da lamotrigina na prevenção de episódios de humor em doentes com doença bipolar I

'Proporção' de doentes livres de eventos na semana 76						
	Estudo SCAB2003 Bipolar I			Estudo SCAB2006 Bipolar I		
Critério de inclusão	Episódio depressivo major			Episódio maníaco major		
	Lamotrigina	Lítio	Placebo	Lamotrigina	Lítio	Placebo
Sem intervenção	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valor-p no teste Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Sem depressão	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valor-p no teste Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Sem mania	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valor-p no teste Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Na análise de suporte do tempo para o primeiro episódio depressivo e do tempo para o primeiro episódio maníaco/hipomaníaco ou misto, os doentes tratados com lamotrigina apresentaram tempos mais longos para o aparecimento dos primeiros episódios depressivos do que os doentes que tomaram placebo, e a diferença de tratamento, no que respeita ao tempo, para os episódios maníaco/hipomaníaco ou mistos, não foi estatisticamente significativa.

A eficácia da lamotrigina em associação com estabilizadores do humor não foi adequadamente estudada.

População pediátrica

Crianças com idade entre 1 e 24 meses

A eficácia e segurança da terapêutica de associação nas crises parciais em doentes com idade entre 1 e 24 meses, foi avaliada num pequeno estudo de abandono em dupla ocultação, controlado com placebo. O tratamento foi iniciado em 177 indivíduos com um regime de titulação da dose semelhante ao das crianças com idade entre 2 a 12 anos. Os comprimidos de 2 mg de Lamictal são a dosagem mais baixa disponível, pelo que o esquema posológico foi adaptado em alguns casos durante a fase de titulação (por exemplo, administrando um comprimido de 2 mg em dias alternados quando a dose calculada era inferior a 2 mg). Os níveis plasmáticos foram avaliados no final da 2ª semana de titulação e a dose subsequente

foi reduzida ou não aumentada se a concentração excedesse em 0,41 µg/ml, a concentração esperada em adultos neste ponto. Foram necessárias reduções de dose até 90% em alguns doentes no final da 2ª semana. Trinta e oito respondedores (> 40% de diminuição da frequência de convulsões) foram aleatorizados para placebo ou manutenção em lamotrigina. A proporção de indivíduos para os quais o tratamento falhou foi de 84% (16/19 indivíduos) no braço placebo e 58% (11/19 indivíduos) no braço da lamotrigina. A diferença não foi estatisticamente significativa: 26,3%, IC95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

Um total de 256 indivíduos, com idade entre 1 e 24 meses, foi exposto à lamotrigina num intervalo de doses de 1 a 15 mg/kg/dia durante 72 semanas. O perfil de segurança da lamotrigina em crianças com idade entre 1 mês e 2 anos foi semelhante ao das crianças mais velhas, com exceção do agravamento clinicamente significativo das crises (>=50%), notificado com maior frequência em crianças com menos de 2 anos de idade (26%) quando comparado com crianças mais velhas (14%).

Síndrome de Lennox-Gastaut
Não existem dados de monoterapia em crises associadas à síndrome de Lennox-Gastaut.

Prevenção de episódios de humor em crianças (10-12 anos de idade) e adolescentes (13-17 anos de idade)
Um estudo de abandono aleatorizado, duplamente cego, controlado com placebo, em grupos paralelos e multicêntrico avaliou a eficácia e segurança da lamotrigina de libertação imediata como terapêutica de associação de manutenção para retardar episódios de humor em crianças e adolescentes do sexo feminino e masculino (idades 10-17 anos), que foram diagnosticados com doença bipolar I e que tinham tido remissão ou melhoria de um episódio bipolar enquanto tratados com lamotrigina em combinação com antipsicóticos concomitantes ou outros fármacos estabilizadores do humor. O resultado da análise de eficácia primária (tempo para a ocorrência de um episódio bipolar - TOBE) não atingiu significado estatístico (p=0,0717), assim, a eficácia não foi demonstrada. Adicionalmente, os resultados de segurança demonstraram o aumento da notificação de comportamentos suicidas nos doentes tratados com lamotrigina: 5% (4 doentes) no braço da lamotrigina em comparação com 0 no placebo (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A lamotrigina é rápida e completamente absorvida pelo intestino sem metabolismo de primeira passagem significativo. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem aproximadamente 2,5 horas após administração oral da lamotrigina. O tempo para a concentração máxima é ligeiramente retardado após administração de alimentos, mas a extensão da absorção não é afetada. Existe uma variabilidade interindividual significativa nas concentrações máximas no estado de equilíbrio mas no mesmo indivíduo as concentrações raramente variam.

Distribuição
A ligação às proteínas plasmáticas é cerca de 55%; é muito pouco provável que o deslocamento das proteínas plasmáticas resulte em toxicidade.

O volume de distribuição é de 0,92 a 1,22 L/kg.

Biotransformação
As UDP-glucuronil transferases foram identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina.

Dependendo da dose, a lamotrigina induz moderadamente o seu próprio metabolismo. No entanto, não há evidência de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outros fármacos AE e os dados sugerem que é improvável a ocorrência de interações entre a lamotrigina e os medicamentos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450.

Eliminação
Em adultos saudáveis a depuração plasmática aparente é aproximadamente 30 mL/min. A depuração da lamotrigina é principalmente metabólica com subsequente eliminação do conjugado glucuronido na urina. Menos de 10% é excretado inalterado na urina. Apenas cerca de 2% das substâncias relacionadas com a lamotrigina são excretadas nas fezes. A depuração e semivida são independentes da dose. Em adultos saudáveis, a semivida plasmática de eliminação aparente é estimada em aproximadamente 33 horas (intervalo entre 14 e 103 horas). Num estudo em indivíduos com síndrome de Gilbert, a depuração aparente média foi reduzida em 32% comparativamente a controlos normais, mas os valores situam-se dentro do intervalo para a população em geral.

A semivida da lamotrigina é largamente afetada por medicamentos concomitantes. A semivida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando administrada com fármacos indutores da glucuronidação, tais como a carbamazepina e fenitoína e é aumentada até uma média de, aproximadamente, 70 horas quando administrada em concomitância com valproato isoladamente (ver secção 4.2).

Linearidade
A farmacocinética da lamotrigina é linear até 450 mg, a mais elevada dose única testada.

Populações especiais de doentes
Crianças
A depuração ajustada ao peso corporal é mais elevada em crianças do que em adultos, com os valores mais elevados em crianças de idade inferior a 5 anos. A semivida da lamotrigina é geralmente mais curta em crianças do que em adultos, com um valor médio de, aproximadamente, 7 horas quando administrada com medicamentos indutores enzimáticos, tais como a carbamazepina e fenitoína, aumentando para valores médios de 45-50 horas quando administrada em concomitância com valproato isoladamente (ver secção 4.2).

Crianças de 2 a 26 meses
Em 143 doentes pediátricos com idade entre 2 e 26 meses, com peso entre 3 e 16 kg, a depuração foi reduzida comparativamente a crianças mais velhas com o mesmo peso corporal, recebendo doses orais semelhantes por kg de peso corporal às das crianças com mais de 2 anos. A semivida média foi estimada em 23 horas em crianças com idade inferior a 26 meses em terapêutica com indução enzimática, 136 horas quando administrada concomitantemente com valproato e 38 horas em indivíduos tratados sem indutores/inibidores enzimáticos. A variabilidade interindividual para a depuração oral foi mais elevada no grupo de doentes pediátricos de 2 a 26 meses (47%). Os níveis estimados de concentração sérica em crianças de 2 a 26 meses foram de um modo geral do mesmo intervalo daqueles de crianças mais velhas. No entanto, níveis mais elevados de Cmáx poderão ser observados em algumas crianças com peso corporal menor que 10 kg.

Idosos
Os resultados da análise da farmacocinética de uma população que incluiu tanto doentes jovens como idosos com epilepsia, incluídos nos mesmos ensaios clínicos, mostraram que a depuração da lamotrigina não variou de forma clinicamente relevante. Após administração de doses únicas, a depuração aparente diminuiu cerca de 12%, de 35 mL/min, em doentes com 20 anos, para 31 mL/min, em doentes com 70 anos. Após 48 semanas de tratamento a diminuição foi de 10%, de 41 para 37 mL/min, entre os grupos de jovens e idosos. A farmacocinética da lamotrigina foi também estudada em 12 voluntários idosos saudáveis após administração de uma dose única de 150 mg. A depuração média no idoso (0,39 mL/min/kg) situou-se dentro do intervalo de valores da depuração média (0,31 a 0,65 mL/min/kg) obtidos em nove estudos, com administração de doses únicas de 30 a 450 mg a adultos não-idosos.

Compromisso renal
Uma dose única de 100 mg de lamotrigina foi administrada a 12 voluntários com insuficiência renal crónica e a 6 doentes sujeitos a hemodiálise. A depuração média foi 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crónica), 0,33 mL/min/kg (entre as hemodiálises), e 1,57 mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparativamente a 0,58 mL/min/kg em voluntários saudáveis. A semivida plasmática média foi 42,9 horas (insuficiência renal crónica), 57,4 horas (entre hemodiálises) e 13,0 horas (durante a hemodiálise), comparativamente às 26,2 horas em voluntários saudáveis. Em média, aproximadamente 20% (intervalo = 5,6 a 35,1) da quantidade de lamotrigina presente no corpo humano é eliminada durante uma sessão de hemodiálise de 4 horas. Para este grupo de doentes, as doses iniciais de lamotrigina devem basear-se na terapêutica concomitante com outros medicamentos; as doses de manutenção reduzidas poderão ser eficazes nos doentes com compromisso renal significativo (ver secções 4.2 e 4.4).

Compromisso hepático
Foi realizado um estudo farmacocinético de dose única em 24 indivíduos com vários graus de compromisso hepático, com 12 voluntários saudáveis como controlo. Nos doentes com compromisso hepático de grau A, B, ou C (Classificação Child-Pugh) os valores da mediana da depuração aparente da lamotrigina foram, respetivamente, 0,31, 0,24 ou 0,10 mL/min/kg, comparativamente a 0,34 mL/min/kg do grupo controlo. As doses iniciais, de escalonamento e de manutenção devem geralmente ser reduzidas em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Não se observaram efeitos teratogénicos em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em roedores e coelho, no entanto, foi observada redução do peso fetal e atraso na ossificação esquelética, em níveis de exposição inferiores ou semelhantes aos esperados para a exposição clínica. Devido à toxicidade materna não foi possível testar os níveis de exposição mais elevados, pelo que o potencial teratogénico da lamotrigina em níveis acima da exposição clínica não pôde ser caracterizado.

Em ratos, foi observado um aumento da mortalidade fetal e pós-natal quando a lamotrigina foi administrada na fase final da gestação e durante o período pós-natal inicial. Estes efeitos foram observados em níveis abaixo da exposição clínica esperada.

Em ratos jovens, foram observados efeitos na aprendizagem do teste de labirinto de Biel, um ligeiro atraso na separação balanoprepucial e patência vaginal e uma diminuição do ganho de peso corporal no período pós-natal em animais F1 em exposições inferiores que as exposições terapêuticas em humanos adultos, com base na área de superfície corporal.

As experiências em animais não mostraram compromisso da fertilidade devido à lamotrigina. A lamotrigina reduziu os níveis fetais de ácido fólico em ratos. Assume-se que a deficiência em ácido fólico esteja relacionada com um aumento do risco de malformações congénitas em animais bem como em humanos.

A lamotrigina causou uma inibição dose-dependente da corrente de cauda do canal hERG em células renais embrionárias de humanos. A IC50 foi aproximadamente nove vezes acima da concentração terapêutica máxima livre. A lamotrigina não causou prolongamento QT em animais em exposições até aproximadamente duas vezes a concentração terapêutica máxima livre. Num estudo clínico, não se observou um efeito clinicamente significativo da lamotrigina no intervalo QT em voluntários adultos saudáveis (ver secção 5.1).

Estudos in vitro revelam que a lamotrigina demonstra atividade antiarrítmica de Classe IB em concentrações terapeuticamente relevantes. Esta inibe os canais cardíacos humanos de sódio com inicio rápido, compensação cinética e forte dependência da voltagem, consistente com outros agentes antiarrítmicos de Classe IB. Em doses terapêuticas, a lamotrigina não retardou a condução ventricular (ampliou o QRS) em indivíduos saudáveis num estudo QT completo; contudo, em doentes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente relevante, a lamotrigina pode potencialmente retardar a condução ventricular (ampliar o QRS) e induzir proarritmia (ver secção 4.4).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<u>Comprimidos de 25, 50, 100 e 200 mg:</u>
Lactose mono-hidratada
Celulose microcristalina
Povidona K30
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Estearato de magnésio.

<u>Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 2, 5, 25, 50, 100 e 200 mg:</u>
Carbonato de cálcio
Hidroxipropilcelulose de baixa substituição
Silicato de alumínio e magnésio
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Povidona K30
Sacarina sódica
Estearato de magnésio
Aroma de groselha preta

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Embalagem com blister
Comprimidos de 25, 50, 100 e 200 mg, comprimidos dispersíveis ou para mastigar 5, 25, 50, 100 e 200 mg:
Três anos.

Embalagem com frasco
Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 5 mg:
3 anos.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 2 mg:
Dois anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos de 25 mg:
Blister de PVC/alumínio ou blister de PVC/folha de alumínio resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ou 100 comprimidos.
Blister de PVC/alumínio.
Embalagem de início de tratamento de 21 ou 42 comprimidos.

Comprimidos de 50 mg:
Blister de PVC/alumínio ou blister de PVC/folha de alumínio resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 ou 100 comprimidos.
Blister de PVC/alumínio.
Embalagem de início de tratamento de 42 comprimidos.

Comprimidos de 100 mg:
Blister de PVC/alumínio ou blister de PVC/folha de alumínio resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 ou 100 comprimidos.

Comprimidos de 200 mg:
Blister de PVC/alumínio ou blister de PVC/folha de alumínio resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 28, 30, 42, 56 ou 100 comprimidos.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 2 mg:
Frascos de HDPE com sistema de fecho inviolável de abertura resistente a crianças.
Embalagens de 30 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 5 mg:
Blister de PVC/PVdC/alumínio.
Embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 50 ou 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 5 mg:
Frascos de HDPE com sistema de fecho inviolável de abertura resistente a crianças.
Embalagens de 14, 28, 30, 42, 56 ou 60 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 25 mg:
Blister de PVC/PVdC/alumínio ou blister de PVC/PVdC/folha de alumínio/papel resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 ou 60 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 50 mg:
Blister de PVC/PVdC/alumínio ou blister de PVC/PVdC/folha de alumínio/papel resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 100 mg:
Blister de PVC/PVdC/alumínio ou blister de PVC/PVdC/folha de alumínio/papel resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

Comprimidos dispersíveis ou para mastigar de 200 mg:
Blister de PVC/PVdC/alumínio ou blister de PVC/PVdC/folha de alumínio/papel resistente à abertura por crianças.
Embalagens de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimidos dispersíveis ou para mastigar.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque – Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lamictal 25 mg Comprimidos
N.º de registo: 2252781 – 14 comprimidos, 25 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 5291695 – 21 comprimidos, 25 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 5291794 – 42 comprimidos, 25 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 2252880 – 56 comprimidos, 25 mg, blisters de PVC/Alu
Nº de registo: 5792650 - 14 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças
Nº de registo: 5792668 - 21 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças
Nº de registo: 5792676 - 42 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças
Nº de registo; 5792700 - 56 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças

Lamictal 50 mg Comprimidos
N.º de registo: 2252989 – 14 comprimidos, 50 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 5291885 – 42 comprimidos, 50 mg, blisters de PVC/Alu
N.º de registo: 2253086 – 56 comprimidos, 50 mg, blisters de PVC/Alu
Nº de registo: 5792718 - 14 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças
Nº de registo: 5792726 - 42 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças
Nº de registo: 5792734- 56 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças

Lamictal 100 mg Comprimidos
N.º de registo: 2253185 – 56 comprimidos, 100 mg, blisters de PVC/Alu
Nº de registo: 5792742 - 56 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças

Lamictal 200 mg Comprimidos
N.º de registo: 2521581 – 56 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC/Alu
Nº de registo: 5792759 - 56 comprimidos, blisters de PVC/alumínio/papel resistente à abertura por crianças

Lamictal 2 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 3338183 – 30 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 2 mg, frasco de HDPE

Lamictal 5 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 2521680 – 14 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 2521789 – 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 5 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 5770029 - 14 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 5 mg, frasco de HDPE

Lamictal 25 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 5291984 – 21 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 25 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 5292081 – 42 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 25 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 2521888 – 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 25 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio

Lamictal 50 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 5292180 – 42 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 50 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio
N.º de registo: 4014585 – 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 50 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio

Lamictal 100 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 2521987 – 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 100 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio

Lamictal 200 mg Comprimidos dispersíveis ou para mastigar
N.º de registo: 4014684 – 56 comprimidos dispersíveis ou para mastigar, 200 mg, blisters de PVC/PVDC/Alumínio

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Lamictal Comprimidos 25, 50 e 100 mg
Data da primeira autorização: 29 dezembro 1994
Data da última renovação: 18 setembro 2009

Lamictal Comprimidos 200 mg
Data da primeira autorização: 2 julho 1997
Data da última renovação: 18 setembro 2009

Lamictal Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 5, 25 e 100 mg:
Data da primeira autorização: 2 julho 1997
Data da última renovação: 18 setembro 2009

Lamictal Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 2 mg
Data da primeira autorização: 27 outubro 2000
Data da última renovação: 18 setembro 2009

Lamictal Comprimidos dispersíveis ou para mastigar 50 e 200 mg
Data da primeira autorização:5 junho 2002
Data da última renovação: 18 setembro 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

22 de dezembro de 2023