

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lamotrigina Jaba 25 mg comprimidos
Lamotrigina Jaba 50 mg comprimidos
Lamotrigina Jaba 100 mg comprimidos
Lamotrigina Jaba 200 mg comprimidos
Lamotrigina Jaba 2 mg comprimidos dispersíveis
Lamotrigina Jaba 5 mg comprimidos dispersíveis
Lamotrigina Jaba 25 mg comprimidos dispersíveis
Lamotrigina Jaba 50 mg comprimidos dispersíveis
Lamotrigina Jaba 100 mg comprimidos dispersíveis
Lamotrigina Jaba 200 mg comprimidos dispersíveis

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 25, 50, 100 ou 200 mg de Lamotrigina
Cada comprimido dispersível contém 2, 5, 25, 50, 100 ou 200 mg de Lamotrigina

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos
Comprimidos Dispersíveis

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 ou generalizadas, incluindo crises tónico-clónicas.

Crises associadas à Síndrome de Lennox-Gasteaux. Lamotrigina Jaba é utilizada em terapêutica de associação mas, poderá ser o anti-epiléptico (AE) inicial na síndrome de Lennox-Gasteaux.

Crianças e adolescentes com idade entre 2 e 12 anos

Terapêutica de associação de crises parciais e generalizadas, incluindo crises tónico-clónicas e crises associadas à síndrome de Lennox-Gasteaux.

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).

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

4.2 Posologia e modo de administração

Os comprimidos de Lamotrigina Jaba deverão ser engolidos inteiros e não deverão ser mastigados ou esmagados.

Os comprimidos dispersíveis ou para mastigar de Lamotrigina Jaba poderão ser mastigados, dispersos num pequeno volume de água (pelo menos o suficiente para ficarem completamente cobertos) ou deglutidos inteiros com um pouco de água

Se a dose calculada de lamotrigina (por exemplo, para utilização em crianças com epilepsia ou em doentes com disfunção hepática) não corresponder a comprimidos inteiros, a dose a administrar deverá ser a equivalente à menor quantidade de comprimidos inteiros.

Reinício da terapêutica

Os prescritores deverão avaliar a necessidade de escalonamento da dose até à dose de manutenção, quando se reinicia a terapêutica com Lamotrigina Jaba em doentes que interromperam Lamotrigina Jaba por qualquer motivo, devido ao facto do risco de erupções cutâneas graves estar associado a doses iniciais elevadas e com o incumprimento do escalonamento de dose recomendado 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 descontinuação da lamotrigina exceder o tempo de cinco semi-vidas (ver secção 5.2), Lamotrigina Jaba deverá ser escalonada de um modo geral até à dose de manutenção de acordo com o esquema posológico apropriado.

Recomenda-se que o tratamento com Lamotrigina Jaba não seja reiniciado em doentes que o descontinuaram devido à ocorrência de erupções cutâneas associadas ao tratamento anterior com lamotrigina, a não ser que o 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 antiepilépticos concomitantes são retirados ou, quando outros fármacos antiepilépticos/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 posológico deverá ser usado com valproato independentemente de quaisquer medicamentos concomitantes	12,5 mg/dia (administrado com 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 óptima
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 óptima 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 óptima
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 – 10 mg/kg/dia, no entanto alguns doentes necessitaram de doses mais elevadas (até 15 mg/kg/dia) para atingir a resposta desejada (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 óptima
Terapêutica de associação COM valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5):			
Este regime posológico 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 cada uma ou duas semanas até atingir a resposta óptima, 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 cada uma ou duas semanas até atingir a resposta óptima, 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 cada uma ou duas semanas até atingir a resposta óptima, 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.			
*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 Lamotrigina Jaba 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, Lamotrigina Jaba não deve ser administrado.			

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 antiepilépticos concomitantes podem ser retirados, continuando os doentes com Lamotrigina Jaba 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, Lamotrigina Jaba não é recomendada 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 6 semanas (Tabela 3), após as quais outros medicamentos 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 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 óptima (uma vez por dia ou duas doses divididas) Intervalo de doses 100 - 400 mg/dia utilizados nos ensaios clínicos
Terapêutica de associação COM valproato (inibidor da glucuronidação da lamotrigina – ver secção 4.5):				
Este regime posológico deverá ser usado com valproato independentemente de quaisquer medicamentos concomitantes	12,5 mg/dia (administrado com 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 óptima (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 óptima (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 descontinuação)	Semana 1 (início da descontinuação)	Semana 2	Semana 3 e seguintes *
Descontinuação 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)
Descontinuação de indutores da glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5), dependendo da dose original de lamotrigina:				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado após a descontinuação dos seguintes fármacos:	400 mg/dia	400 mg/dia	300 mg/dia	200 mg/dia
	300 mg/dia	300 mg/dia	225 mg/dia	150 mg/dia

fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	200 mg/dia	200 mg/dia	150 mg/dia	100 mg/dia
Descontinuação de medicamentos que NÃO inibem ou induzem significativamente a glucuronidação da lamotrigina (ver secção 4.5):				
Este regime terapêutico deverá ser utilizado quando se descontinuem 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), deverá ser utilizado o regime terapêutico recomendado para a lamotrigina com valproato concomitante.				

* 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 posológico deverá ser utilizado quando o valproato é adicionado independentemente de quaisquer outros medicamentos.	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:	200 mg/dia	200 mg/dia	300 mg/dia	400 mg/dia
	150 mg/dia	150 mg/dia	225 mg/dia	300 mg/dia

fenitoína carbamazepina fenobarbital primidona rifampicina lopinavir/ritonavir	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.				

Descontinuação de Lamotrigina Jaba em doentes com doença bipolar:

Não se verificou aumento na incidência, gravidade ou tipo de efeitos adversos após a interrupção brusca de lamotrigina comparativamente ao placebo, nos estudos clínicos. Assim, os doentes podem interromper a administração de Lamotrigina Jaba sem que seja necessária uma redução gradual da dose.

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos

Lamotrigina Jaba não está indicada para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos devido a dados insuficientes de segurança e eficácia (ver secção 4.4).

Recomendações posológicas gerais de Lamotrigina Jaba e populações especiais de doentes

Mulheres a tomar contraceptivos 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, as doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina (até duas vezes) poderão ser necessárias para atingir uma resposta terapêutica máxima. Durante a semana livre 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 contraceptivos sem semana livre da toma como primeira linha (por exemplo, contraceptivos hormonais contínuos ou métodos não-hormonais; ver secções 4.4 e 4.5).

Início do tratamento com contraceptivos 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, excepto quando a resposta clínica suporta aumentos maiores. Poderá ser considerada a medição das concentrações séricas da lamotrigina antes e após o início dos contraceptivos hormonais, como confirmação de que a concentração basal de lamotrigina é mantida. Se necessário, a dose deve ser adaptada. Em mulheres a tomar um contraceptivo hormonal, que inclua uma semana de tratamento inactivo (semana livre de pílula), a monitorização dos níveis séricos da lamotrigina deverá ser efectuada durante a semana 3 do tratamento activo, i.e. nos dias 15 a 21 do ciclo da pílula. Nesse sentido, deverá ser considerada a utilização de contraceptivos sem semana de interrupção da toma, como primeira linha (por exemplo, contraceptivos hormonais contínuos ou métodos não-hormonais; ver secção 4.4 e 4.5).

Interrupção do tratamento com contraceptivos 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 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, excepto se a resposta clínica indica o contrário. Poderá ser considerada a medição das concentrações séricas da lamotrigina antes e após o início dos contraceptivos hormonais, como confirmação de que a concentração basal de lamotrigina é mantida. Se necessário, a dose deve ser adaptada. Em mulheres a tomar um contraceptivo hormonal que inclua uma semana de tratamento inactivo (semana livre de pílula), a monitorização dos níveis séricos da lamotrigina deverá ser efectuada durante a semana 3 do tratamento activo, 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 contraceptiva, não deverão ser colhidas durante a primeira semana após a interrupção da pílula.

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

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

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).

Disfunção renal:

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

Disfunção hepática

Em geral, as doses iniciais de escalonamento e de manutenção deverão ser reduzidas, aproximadamente, em 50%, em doentes com disfunção hepática moderada (Child-Pugh grau B) e em 75% na disfunção hepática 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).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Erupções cutâneas

Têm sido relatadas reacções 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 descontinuação da lamotrigina. Foram notificadas inclusivamente, erupções cutâneas com potencial risco de vida, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e necrólise epidérmica tóxica (TEN) (ver secção 4.8).

Nos adultos que participaram nos estudos clínicos, utilizando as recomendações posológicas actuais para a lamotrigina, a incidência das erupções cutâneas graves é de, aproximadamente, 1 em 500 em doentes com epilepsia. Aproximadamente, metade destes casos foi notificado como síndrome de Stevens-Johnson (1 em 1000). 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 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 infecção, pelo que o médico deverá considerar a possibilidade de uma reacção medicamentosa em crianças que desenvolvam sintomas de erupções cutâneas e febre, durante as primeiras oito semanas de terapêutica.

Em geral, 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.

Todos os doentes (adultos e crianças), que desenvolvam erupção cutânea, devem ser prontamente avaliados e Lamotrigina Jaba retirada imediatamente, a menos que a

erupção cutânea seja claramente não relacionada com o tratamento com lamotrigina. Recomenda-se que o Lamotrigina Jaba não seja reiniciada em doentes que o descontinuaram, devido à ocorrência de erupções cutâneas associadas ao tratamento anterior com lamotrigina, a não ser que o benefício exceda claramente o risco.

As erupções cutâneas foram também referidas como parte de um síndrome de hipersensibilidade associado a um quadro variável de sintomas sistémicos, incluindo febre, linfadenopatia, edema facial e anomalias sanguíneas e hepáticas (ver secção 4.8). Esta síndrome é de gravidade clínica variável e poderá, raramente, resultar em coagulação intravascular disseminada e falência multissistémica. 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 Lamotrigina Jaba interrompida, caso não se estabeleça uma etiologia alternativa.

Agravamento do estado clínico e risco de suicídio

Foram notificados casos de ideação e comportamento suicida em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos, em várias indicações terapêuticas. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados de medicamentos antiepilépticos, 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.

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 e comportamento suicida.

Em doentes com perturbação 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 Lamotrigina Jaba. Assim, os doentes tratados com Lamotrigina Jaba 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 actuais sintomas do doente, deverá ser ponderada a alteração do regime terapêutico, incluindo a possibilidade de descontinuação da terapêutica.

Contraceptivos hormonais

Efeito dos contraceptivos 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, poderão ser necessárias doses de manutenção mais elevadas (até um máximo de 2 vezes) para atingir uma resposta terapêutica máxima. Quando se interrompe os contraceptivos hormonais, a depuração da lamotrigina poderá ser reduzida para metade. Aumentos nas concentrações de lamotrigina poderão estar associados a eventos adversos relacionados com a dose. Os doentes deverão ser monitorizados quanto a este aspecto.

Nas mulheres que não estejam a tomar um indutor da glucuronidação da lamotrigina e que estejam a tomar um contraceptivo hormonal cuja posologia inclua uma semana de tratamento inactivo (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 variações desta ordem nos níveis de lamotrigina poderão estar associadas com efeitos adversos. Nesse sentido, deverá ser considerada a utilização de contraceptivos sem uma semana de interrupção da toma com terapêutica de primeira linha (por exemplo, contraceptivos hormonais contínuos ou métodos não hormonais).

Não foi estudada a interacção de outros contraceptivos hormonais nem fármacos usados na Terapêutica de Substituição Hormonal (TSH) com a lamotrigina, no entanto, estes poderão afectar também os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina.

Efeitos da lamotrigina na eficácia dos contraceptivos hormonais

Um estudo de interacção em 16 voluntárias saudáveis demonstrou que quando a lamotrigina e um contraceptivo hormonal (etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação, observa-se um aumento ligeiro na depuração do levonorgestrel e altera 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 contraceptiva em alguns doentes a tomar contraceptivos hormonais com lamotrigina. Assim, estes doentes deverão ser instruídos 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.

Disfunção renal

Em estudos de dose única efectuados em doentes com disfunção 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 disfunção renal.

Doentes sob terapêutica concomitante com outras formulações contendo lamotrigina

Lamotrigina Jaba não deve ser administrada a doentes já sob terapêutica concomitante com qualquer outra formulação contendo lamotrigina, sem consultar previamente o médico.

Comprimidos de 25, 50, 100 e 200 mg:
Excipiente de Lamotrigina Jaba comprimidos

Lamotrigina Jaba comprimidos contém lactose mono-hidratada. Os doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

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 antiepilépticos, a interrupção brusca de Lamotrigina Jaba poderá provocar recorrência das crises. A dose de Lamotrigina Jaba deverá ser gradualmente reduzida ao longo de um período de duas semanas, a menos que, por razões de segurança (por exemplo, erupções cutâneas), seja necessário interrupção brusca.

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

Poderá ser observada 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 é menor do que em associação com agentes antiepilépticos 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 relacionada 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 interacção

Os estudos de interacção só foram realizados em adultos.

As UDP-glucuroniltransferases foram identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina. Não há evidência de que a lamotrigina cause indução ou inibição clinicamente significativa dos enzimas oxidativos hepáticos metabolizadores de fármacos, pelo que é pouco provável que ocorram interacções entre a lamotrigina e fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo 450. A lamotrigina poderá induzir o seu próprio metabolismo, mas o efeito é moderado e improvável de consequências clínicas significativas.

Tabela 6: Efeitos de outros medicamentos na glucuronidação da lamotrigina

Medicamentos que inibem significativamente a glucuronidação da lamotrigina	Medicamentos que induzem significativamente a glucuronidação da lamotrigina	Medicamentos que não inibem ou induzem significativamente a glucuronidação da lamotrigina
Valproato	Fenitoína	Oxcarbazepina
	Carbamazepina	Felbamato
	Fenobarbital	Gabapentina
	Primidona	Levetiracetam
	Rifampicina	Pregabalina
	Lopinavir/ritonavir	Topiramato
	Associação de etiniloestradiol/levonorgestrel*	Zonisamida
		Lítio
		Bupropiom
		Olanzapina

* Não foram estudados outros contraceptivos orais nem fármacos usados na TSH, no entanto estes poderão também afectar os parâmetros farmacocinéticos da lamotrigina (ver secções 4.2 e 4.4).

Interacções envolvendo fármacos antiepilépticos

O valproato, que inibe a glucuronidação da lamotrigina, reduz o metabolismo da lamotrigina e aumenta a sua 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 metabolizadoras hepáticas induzem a glucuronidação da lamotrigina e 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 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 retrospectiva 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. 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 estágio estacionário não foram afectadas 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 e 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias, não teve efeitos significativos na farmacocinética da lamotrigina.

Embora tenham sido relatadas alterações nas concentrações plasmáticas de outros fármacos AE, não houve evidência de que a lamotrigina afectasse 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 psicoactivos

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 $C_{\text{máx}}$ da lamotrigina respectivamente. Não se prevê que um efeito desta magnitude possa ser clinicamente relevante. Doses de 200 mg de lamotrigina não afectaram 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.

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

Interacções envolvendo contraceptivos hormonais

Efeito dos contraceptivos 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 contraceptivo oral provocou um aumento de aproximadamente 2 vezes na depuração oral da lamotrigina resultando numa redução média de 52% e 39% na AUC e $C_{\text{máx}}$ da lamotrigina respectivamente. As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram no decurso da semana de tratamento inactivo (incluindo a semana livre da toma da pílula), com as concentrações de lamotrigina no final da semana de tratamento inactivo sendo aproximadamente 2 vezes mais elevadas do que durante a terapêutica concomitante (ver secção 4.4). Não deverão ser necessários ajustamentos às linhas orientadoras sobre escalonamento de doses recomendadas para a lamotrigina somente com base na utilização de contraceptivos 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 contraceptivos hormonais (ver secção 4.2).

Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos 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 contraceptiva de combinação oral. Foi observado um ligeiro aumento da depuração oral do levonorgestrel originando uma redução média de 19% e 12% na AUC e $C_{\text{máx}}$ do levonorgestrel respectivamente. A quantificação dos níveis séricos de FSH, LH e estradiol durante o estudo indicou alguma perda de supressão de actividade hormonal ovárica em algumas mulheres, no entanto a quantificação dos níveis séricos da progesterona indicou não existir evidência 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 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). 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, diminuindo 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 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).

4.6 Gravidez e aleitamento

Risco relacionado com os antiepilépticos em geral

As mulheres em idade fértil deverão receber aconselhamento médico especializado. A necessidade do tratamento com medicamentos antiepilépticos deverá ser reavaliada 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.

O risco de malformações congénitas é 2 a 3 vezes maior nos descendentes de grávidas tratadas com AE comparado com a incidência esperada na população em geral de aproximadamente 3%. As malformações mais frequentes são o lábio leporino, malformações cardiovasculares e defeitos do tubo neural. O tratamento com vários medicamentos AE está associado a um maior risco de malformações congénitas relativamente ao tratamento em monoterapia, pelo que sempre que possível deverá ser utilizado um regime de monoterapia.

Risco relacionado com a lamotrigina

Gravidez

Estudos epidemiológicos envolvendo aproximadamente 2000 mulheres expostas à lamotrigina em monoterapia durante a gravidez, não excluem um aumento do risco de malformações congénitas. Um registo mostrou um aumento da incidência de fendas orais, no entanto outros conjuntos de dados não confirmaram este resultado. Estudos em animais mostraram toxicidade no desenvolvimento (ver secção 5.3).

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

A lamotrigina tem um efeito inibitório ligeiro da dihidrofolato redutase, pelo que poderá teoricamente originar um aumento do risco de danos embriofetais pela redução dos níveis de ácido fólico (ver secção 4.4). 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 afectar os níveis e/ou efeito terapêutico da lamotrigina. Existem relatos de diminuição dos níveis 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 efeitos adversos relacionados 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 logo após o nascimento.

Aleitamento

Dados preliminares indicam que a lamotrigina é excretada pelo leite materno. Em alguns lactentes amamentados, a concentração plasmática de lamotrigina atingiu níveis que poderão originar 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.

Fertilidade

Experiências em animais não mostraram diminuição 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 Lamotrigina Jaba 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, movimentos oculares, balanceio corporal e efeitos sedativos subjectivos, não diferiram dos obtidos com placebo. Nos ensaios clínicos com lamotrigina, foram relatados efeitos adversos de carácter neurológico, tais como tonturas e diplopia. Assim, os doentes devem observar a forma como são afectados com a terapêutica com Lamotrigina Jaba antes de conduzirem ou utilizarem máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis foram divididos em secções específicas relacionadas com a epilepsia e com a doença bipolar, tendo como base a informação disponível actualmente. No entanto, ambas as secções deverão ser consultadas quando se considerar o perfil de segurança geral da lamotrigina.

A convenção seguinte tem sido utilizada na classificação de efeitos indesejáveis: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10000$).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Epilepsia

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raros: Anomalias hematológicas incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose.

As anomalias hematológicas podem ou não estar associadas ao síndrome de hipersensibilidade (ver Distúrbios do sistema imunitário**).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Síndrome de hipersensibilidade** (incluindo sintomas tais como febre, linfadenopatia, edema facial, anomalias sanguíneas e hepáticas, coagulação intravascular disseminada, falência multissistêmica).

**As erupções cutâneas foram também relatadas como parte de um síndrome de hipersensibilidade associado a um quadro variável de sintomas sistêmicos incluindo febre, linfadenopatia, edema facial e anomalias sanguíneas e hepáticas. Esta síndrome é de gravidade clínica variável e poderá, raramente, resultar em coagulação intravascular disseminada e falência multissistêmica. 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 Lamotrigina Jaba interrompida, caso não se estabeleça uma etiologia alternativa.

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: agressão, irritabilidade.

Muito raros: confusão, alucinações, tiques.

Doenças do sistema nervoso

No decorrer de estudos clínicos em monoterapia:

Muito frequentes: cefaleias.

Frequentes: sonolência, tonturas, tremor, insónia.

Pouco frequentes: ataxia.

Raros: nistagmo.

No decorrer de outros estudos clínicos:

Muito frequentes: sonolência, ataxia, tonturas, cefaleias.

Frequentes: nistagmo, tremor, insónias.

Muito raros: agitação, inquietação, distúrbios no movimento, agravamento da doença de Parkinson, efeitos extrapiramidais, coreoatetose, aumento da frequência das crises.

Foram relatados 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.

Afecções oculares

No decorrer de estudos clínicos em monoterapia:

Pouco frequentes: diplopia, visão turva.

No decorrer de outros estudos clínicos:
Muito frequentes: diplopia, visão turva.
Raros: conjuntivite.

Doenças gastrintestinais
No decorrer de estudos clínicos em monoterapia:
Frequentes: náuseas, vômitos, diarreia.

No decorrer de outros estudos clínicos:
Muito frequentes: náuseas, vômitos.
Frequentes: diarreia.

Afecções hepatobiliares
Muito raros: disfunção hepática, falência hepática, aumento dos valores dos testes da função hepática.

A disfunção hepática ocorre normalmente em associação com reacções de hipersensibilidade, mas foram relatados casos isolados sem que fossem observados sinais de hipersensibilidade.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneas
Muito frequentes: erupções cutâneas.
Raros: Síndrome de Stevens-Johnson.
Muito raros: necrólise epidérmica tóxica.

Em ensaios clínicos em dupla ocultação com terapêutica de associação, ocorreu erupção cutânea em até 10% dos doentes em tratamento com lamotrigina e em 5% com placebo. As erupções cutâneas levaram à interrupção do tratamento com lamotrigina em 2% dos doentes. As erupções cutâneas, usualmente descritas como maculopapulares, aparecem geralmente nas oito semanas após início do tratamento e resolvem com a interrupção da lamotrigina (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). 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).

As erupções cutâneas foram também relatadas como parte de um síndrome de hipersensibilidade associado a um quadro variável de sintomas sistémicos (ver Distúrbios do sistema imunitário **).

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito raros: Reacções semelhantes à do Lupus.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: Cansaço.

Doença Bipolar

Devem ser considerados os seguintes efeitos indesejáveis para além dos observados na epilepsia, de forma a se obter um perfil de segurança geral para a lamotrigina.

Doenças do sistema nervoso

No decorrer de estudos clínicos relativos à doença bipolar:

Muito frequentes: Cefaleias.

Frequentes: Agitação, sonolência, tonturas.

Doenças gastrintestinais

No decorrer de estudos clínicos relativos à doença bipolar:

Frequentes: boca seca.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

No decorrer de estudos clínicos relativos à doença bipolar:

Muito frequentes: erupções cutâneas.

Raros: Síndrome de Stevens-Johnson.

Considerando todos os estudos efectuados com lamotrigina (controlados e não controlados), relativos à doença bipolar, as erupções cutâneas ocorreram em 14% dos doentes tratados com lamotrigina. Em estudos clínicos controlados, em doentes com doença bipolar, as erupções cutâneas foram observadas em 8% dos doentes tratados com lamotrigina e 6% em doentes a tomar placebo.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

No decorrer de estudos clínicos relativos à doença bipolar:

Frequentes: artralgia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

No decorrer de estudos clínicos relativos à doença bipolar:

Frequentes: dor, dor de costas.

4.9 Sobredosagem

Sintomas e sinais

Foi notificada ingestão aguda de doses 10 a 20 vezes superiores à dose terapêutica máxima. A sobredosagem resultou em sintomas que incluíram nistagmo, ataxia, alterações da consciência e coma.

Tratamento

Em caso de sobredosagem, o doente deverá ser hospitalizado e receber terapêutica de suporte adequada. Poderá ser efectuada, se indicada, terapêutica com vista à diminuição da absorção (carvão activado, laxantes ou lavagem gástrica). 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: 2.6 Antiepiléticos e anticonvulsivantes
Código ATC: N03AX09

Mecanismo de acção

Os resultados de estudos farmacológicos sugerem que a lamotrigina é um bloqueador uso- e voltagem-dependente dos canais de sódio sensíveis a voltagem. Inibe as descargas repetitivas sustentadas 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 anti-convulsivas da lamotrigina.

Em contraste, os mecanismos pelos quais a lamotrigina exerce a sua acção terapêutica na doença bipolar não foram estabelecidos. No entanto a interacção 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 subjectivos.

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.

Eficácia e segurança clínica em 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 Lamotrigina Jaba 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 excedeu 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 excepção 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%).

Eficácia e segurança clínica na síndrome de Lennox-Gastaut

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

Eficácia clínica na 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 objectivo principal foi o “Tempo para Intervenção num Episódio de Humor (TIME)”, em que as intervenções eram terapêutica farmacológica adicional ou electroterapia convulsiva (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 maniaco/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 maniaco/hipomaníaco ou mistos, não foi estatisticamente significativa.

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

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.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A lamotrigina é rápida e completamente absorvida pelo intestino sem significativo metabolismo de primeira passagem. 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 afectada. Existe uma variabilidade inter-individual 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.

Metabolismo

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 afecte 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 média no estado de equilíbrio é de 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 semi-vida são independentes da dose. Em adultos saudáveis, a semi-vida plasmática de eliminação média é de 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 semi-vida da lamotrigina é largamente afectada por medicamentos concomitantes. A semi-vida 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 semi-vida 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 146 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 semi-vida média foi estimada em 23 horas em crianças com idade inferior a 26 meses em terapêutica com indução enzimática, 136 horas quando administradas concomitantemente com valproato e 38 horas em indivíduos tratados sem

indutores/inibidores enzimáticos. A variabilidade inter-individual 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 foi de um modo geral do mesmo intervalo daquelas de crianças mais velhas. No entanto, níveis mais elevados de $C_{máx}$ 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 31ml/min, em doentes com 70 anos. Após 48 horas de tratamento a diminuição foi de 10%, de 41 para 37ml/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.

Disfunção renal

Uma dose única de 100 mg de lamotrigina foi administrada a 12 voluntários com disfunção renal crónica e a 6 doentes sujeitos a hemodiálise. A depuração média foi 0,42 ml/min/kg (disfunção renal crónica), 0,33 ml/min/kg (entre as hemodíalises), e 1,57 ml/min/kg (durante a hemodiálise) comparativamente a 0,58 ml/min/kg em voluntários saudáveis. A semi-vida plasmática média foi 42,9 horas (disfunção renal crónica), 57,4 horas (entre hemodíalises) 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 a 4^a hora da sessão de hemodiálise. 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 disfunção renal (ver secções 4.2 e 4.4).

Disfunção hepática

Foi realizado um estudo farmacocinético de dose única em 24 indivíduos com vários graus de disfunção hepática, com 12 voluntários saudáveis como controlo. Nos doentes com disfunção hepática de grau A, B, ou C (Classificação Child-Pugh) os valores da mediana da depuração aparente da lamotrigina foram, respectivamente, 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 disfunção hepática moderada a 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, potencial carcinogénico.

Não se observaram efeitos teratogénicos em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em roedores e coelhos. 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 esperados para a exposição clínica.

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 aproximadamente duas vezes mais elevadas que as exposições terapêuticas em humanos adultos.

As experiências em animais não mostraram diminuição 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).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Comprimidos:

Carbonato de Magnésio pesado, Celulose microcristalina (Avicel Ph-102), Povidona (Plasdone K29/32), Pigmento amarelo de mistura PB-22867 (lactose monohidratada e óxido de ferro amarelo), Crospovidona (Polyplasdone XL 10) e Estearato de Magnésio.

Comprimidos dispersíveis:

Carbonato de Magnésio pesado, Celulose microcristalina (Avicel Ph-102), Povidona (Plasdone K29/32), Hidroxipropilcelulose de baixa substituição (L-HPC, LH-11), Sacarina sódica, Crospovidona (Polyplasdone XL 10), Celulose microcristalina e goma Guar (Avicel CE-15), corante preto-groselha (Silarom 1218203128) e Estearato de Magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Acondicionamento primário:

Comprimidos: blister de PVC/Alumínio

Comprimidos dispersíveis: blister de PVDC-PVC /Alumínio

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jaba Recordati SA

Lagoas Park, Edifício 5, Torre C, Piso 3

2740-298 Porto Salvo

Portugal

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

- 5166590 – Lamotrigina Jaba 25 mg Comprimidos – embalagem com 14 comprimidos
- 5166699 – Lamotrigina Jaba 25 mg Comprimidos – embalagem com 56 comprimidos
- 5166798 – Lamotrigina Jaba 50 mg Comprimidos – embalagem com 14 comprimidos
- 5166897 – Lamotrigina Jaba 50 mg Comprimidos – embalagem com 56 comprimidos
- 5166996 – Lamotrigina Jaba 100 mg Comprimidos – embalagem com 56 comprimidos
- 5167093 – Lamotrigina Jaba 200 mg Comprimidos – embalagem com 56 comprimidos
- 5167994 – Lamotrigina Jaba 2 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 28 comprimidos
- 5168091 – Lamotrigina Jaba 5 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 14 comprimidos
- 5168190 – Lamotrigina Jaba 5 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 56 comprimidos
- 5168299 – Lamotrigina Jaba 25 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 14 comprimidos
- 5168398 – Lamotrigina Jaba 25 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 56 comprimidos
- 5168497 – Lamotrigina Jaba 50 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 56 comprimidos
- 5168596 – Lamotrigina Jaba 100 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 56 comprimidos
- 5168695 – Lamotrigina Jaba 200 mg Comprimidos Dispersíveis – embalagem com 56 comprimidos

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

29 de Setembro de 2004.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Fevereiro de 2009