

**Bipogine  
lamotrigina**

**Comprimidos  
25 mg, 50 mg & 100 mg**

LEIA ESTA BULA ATENTAMENTE ANTES DE INICIAR O TRATAMENTO.

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Bipogine**  
lamotrigina

### FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos

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

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Bipogine 25 mg contém:

lamotrigina ..... 25 mg

Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, povidona, óxido férreo (amarelo), estearato de magnésio, talco, dióxido de silício.

Cada comprimido de Bipogine 50 mg contém:

lamotrigina ..... 50 mg

Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, povidona, óxido férreo (amarelo), estearato de magnésio, talco, dióxido de silício.

Cada comprimido de Bipogine 100 mg contém:

lamotrigina ..... 100 mg

Excipientes ..... q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, lactose, amidoglicolato de sódio, povidona, óxido férreo (amarelo), estearato de magnésio, talco, dióxido de silício.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Bipogine é uma droga antiepileptica indicada como adjuvante ou em monoterapia para o tratamento de crises convulsivas parciais e crises generalizadas, incluindo crises tônico-clônicas.

Após o controle epiléptico ter sido alcançado durante terapia combinada, drogas antiepilepticas (DAEs) concomitantes geralmente podem ser retiradas, substituindo-as pela monoterapia com Bipogine.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

[1] BRODIE, MJ. et al. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. Lancet, 345(8948): 476-479, 1995.

[2] BRODIE, MJ. et al. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group, 37(1):81-7, 1999.

[3] STEINER TJ. et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. Epilepsia, 40(5):601-7, 1999.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades Farmacodinâmicas**

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

**Farmacodinâmica:** em testes destinados a avaliar os efeitos de drogas sobre o sistema nervoso central, usando-se doses de 240 mg de lamotrigina administradas a voluntários adultos saudáveis, os resultados não diferiram daqueles obtidos com o placebo, ao passo que 1.000 mg de fenitoína e 10 mg de diazepam comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, aumentaram a instabilidade corporal e produziram efeitos sedativos subjetivos.

Em outro estudo, doses orais únicas de 600 mg de carbamazepina comprometeram significativamente a boa coordenação motora visual e os movimentos oculares, ao mesmo tempo em que aumentaram a instabilidade corporal e a frequência cardíaca, enquanto os resultados com a lamotrigina, em doses de 150 mg e 300 mg, não diferiram daqueles com o placebo.

#### **Propriedades Farmacocinéticas**

**Absorção:** a lamotrigina é rapidamente e completamente absorvida pelo intestino, sem metabolismo significativo de primeira passagem. O pico de concentração plasmática ocorre aproximadamente 2,5 horas após a administração oral da droga. O tempo necessário para que se atinja a concentração máxima é discretamente retardado após alimentação, porém, a extensão da absorção não é afetada. O perfil farmacocinético é linear até 450 mg, a mais alta dose única testada. Há variação considerável das concentrações máximas no estado de equilíbrio entre indivíduos, mas, em um mesmo indivíduo, esta concentração raramente varia.

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

**Metabolismo:** UDP-glicuronil transferases têm sido identificadas como as enzimas responsáveis pelo metabolismo da lamotrigina.

A lamotrigina induz discretamente seu próprio metabolismo, dependendo da dose. Entretanto, não existem evidências de que a lamotrigina afete a farmacocinética de outras drogas antiepiléticas e os dados sugerem que são pouco prováveis as interações entre a lamotrigina e as drogas metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450.

**Eliminação:** o *clearance* (depuração) médio em adultos saudáveis, no estado de equilíbrio, é de  $39 \pm 14$  mL/min. O *clearance* da lamotrigina é primariamente metabólico, com eliminação subsequente na urina do material conjugado com glicuronídeo. Menos de 10% da lamotrigina são excretados pela urina na forma inalterada. Apenas 2% de substâncias relacionadas à droga são excretados nas fezes. O *clearance* e a meia-vida são independentes da dose. A meia-vida de eliminação média em adultos saudáveis é de 24 a 35 horas. Em um estudo com indivíduos afetados pela Síndrome de Gilbert, o *clearance* médio aparente foi reduzido em 32% quando comparado com os controles normais. Porém, os valores estão dentro da faixa da população em geral.

A meia-vida da lamotrigina é significativamente afetada por medicação concomitante. A meia-vida média é reduzida para aproximadamente 14 horas quando a lamotrigina é administrada com drogas indutoras de glicuronidação, tais como carbamazepina e fenitoína, e é aumentada para uma média de aproximadamente 70 horas quando coadministrada com valproato (ver as seções Posologia e Modo de Usar e Interações Medicamentosas).

## Populações de Pacientes Especiais

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

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

**Pacientes com insuficiência renal:** em estudo com 12 voluntários com insuficiência renal crônica e outros seis indivíduos passando por hemodiálise em que cada um fez uso de dose única de lamotrigina de 100 mg, a média do CL/F foi de 0,42 mL/min/kg (insuficiência renal crônica), 0,33 mL/min/kg (entre as sessões de hemodiálise), e 1,57 mL/min/kg (durante a hemodiálise) comparada a 0,58 mL/min/kg em voluntários saudáveis. A média de meia-vida plasmática foi de 42,9 h (insuficiência renal crônica), 57,4 h (entre as sessões de hemodiálise) e 13 h (durante a hemodiálise), comparada a 26,2 h em voluntários saudáveis. Considerando a média, aproximadamente 20% (entre 5,6% e 35,1%) da quantidade de lamotrigina presente no corpo foram eliminados durante quatro horas de hemodiálise. Para esta população, doses iniciais de lamotrigina devem ser baseadas em pacientes em uso de drogas antiepilepticas. Doses reduzidas de manutenção podem ser efetivas para pacientes com significativa falha da função renal.

**Pacientes com insuficiência hepática:** um estudo farmacocinético com dose única envolveu 24 pacientes com diferentes graus de insuficiência hepática e 12 indivíduos saudáveis como controle. O *clearance* mediano aparente da lamotrigina foi 0,31; 0,24 ou 0,10 mL/min/kg em pacientes com insuficiência hepática de grau A, B ou C (Classificação *Child-Pugh*), respectivamente, comparado a 0,34 mL/min/kg nos indivíduos-controle saudáveis. As doses iniciais, de escalonamento e manutenção geralmente devem ser reduzidas em 50% em pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh* B) e 75% na insuficiência hepática grave (*Child-Pugh* C). O escalonamento e a manutenção da dose devem ser ajustados de acordo com a resposta clínica do paciente.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Exantema

Existem relatos de reações adversas dermatológicas que geralmente têm ocorrido nas primeiras oito semanas após o início do tratamento com a lamotrigina. A maioria dos exantemas (*rash*) é leve e autolimitada, entretanto, exantemas de pele graves, que requerem hospitalização e descontinuação de lamotrigina, foram relatados. Esses casos são potencialmente ameaçadores à vida e incluem a Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell) (ver Reações Adversas).

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

O risco de exantema grave em crianças é maior do que nos adultos.

Dados disponíveis sugerem que a incidência de exantemas associados à hospitalização de crianças é de 1:300 a 1:100.

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

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

- Altas doses iniciais de lamotrigina;
- Doses que excedam o escalonamento de doses recomendado;
- Uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

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

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

Exantema também tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos – incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades hematológicas e hepáticas e meningite asséptica (ver Reações Adversas). A síndrome exibe um largo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à coagulação intravascular disseminada (CID) e à insuficiência de múltiplos órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade precoce (por exemplo: febre, linfadenopatia) podem estar presentes mesmo que não ocorra exantema. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deve ser avaliado imediatamente e o uso de Bipogine deve ser descontinuado, a menos que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.

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

### **Risco de Suicídio**

Sintomas de depressão e/ou transtorno bipolar podem ocorrer em pacientes com epilepsia e existem evidências de que os pacientes com epilepsia e transtorno bipolar apresentam risco elevado para suicidalidade.

De 25% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar tentam suicidar-se pelo menos uma vez e podem apresentar piora dos sintomas depressivos e/ou aparecimento de ideias e comportamentos suicidas (suicidalidade), estejam eles tomando ou não medicações para o transtorno bipolar, incluindo Bipogine.

Ideação e comportamento suicidas foram relatados em pacientes tratados com DAEs em diversas indicações, inclusive epilepsia e transtorno bipolar. Uma metanálise de estudos randomizados com DAEs (inclusive lamotrigina) controlados com placebo também demonstrou pequeno aumento no risco de ideação e comportamento suicidas. O mecanismo desse risco não é conhecido, e os dados disponíveis não descartam a possibilidade de risco aumentado para lamotrigina.

Portanto, os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas.

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

### **Contraceptivos Hormonais**

Efeito dos contraceptivos hormonais na eficácia de lamotrigina:

Foi demonstrado que a associação de etinilestradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) aumenta o clearance da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando em redução dos níveis de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas). Após a titulação, doses de manutenção mais elevadas de lamotrigina podem ser necessárias (em até duas vezes ou mais) para atingir a resposta terapêutica máxima. Em mulheres que não estejam usando substâncias indutoras de glicuronidação da lamotrigina e em uso de contraceptivos hormonais que incluam uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem pílula), aumentos graduais transitórios nos níveis de lamotrigina ocorrerão durante a semana de medicação inativa. Esses aumentos devem ser maiores quando o aumento da dose de lamotrigina se der nos dias que antecedem ou durante a semana de medicação inativa. Para instruções de dose, ver Posologia e Modo de Usar.

Os médicos devem fazer acompanhamento clínico apropriado da mulher que comece ou pare de tomar contraceptivos hormonais durante o tratamento com Bipogine, uma vez que ajustes na dosagem de lamotrigina serão necessários na maioria dos casos.

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

Efeito da lamotrigina na eficácia de contraceptivos hormonais:

Em um estudo de interação com 16 voluntárias saudáveis demonstrou-se que, quando a lamotrigina e o contraceptivo hormonal (associação de etinilestradiol/levonorgestrel) são administrados em associação, há um

modesto aumento no clearance do levonorgestrel e alterações nos níveis de FSH e LH séricos (ver Interações Medicamentosas). O impacto dessas alterações na atividade ovulatória é desconhecido. Entretanto, não pode ser excluída a possibilidade dessas alterações resultarem numa diminuição da eficácia contraceptiva em algumas pacientes que estejam tomando medicações hormonais e Bipogine. Assim, as pacientes devem ser instruídas a relatar imediatamente ao médico qualquer alteração em seu ciclo menstrual, como sangramentos entre os períodos.

#### **Efeito da lamotrigina nos substratos do transportador catiônico orgânico 2 (OCT2).**

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

#### **Diidrofolato redutase**

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

#### **Insuficiência Renal**

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

#### **Pacientes sendo tratados com outras formulações contendo lamotrigina**

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

#### **Epilepsia**

Como ocorre com outras drogas antiepiléticas, a suspensão abrupta de Bipogine pode provocar crises de rebote. A menos que seja necessária a interrupção abrupta (em casos de exantema, por exemplo), a dose de Bipogine deve sofrer redução gradual ao longo de duas semanas.

Há relatos na literatura de que crises convulsivas graves, incluindo estado de mal epiléptico, podem levar à rabdomiólise, disfunção de múltiplos órgãos e coagulação intravascular disseminada, algumas vezes levando à morte. Casos semelhantes ocorreram em associação ao uso de lamotrigina.

#### **Testes de laboratório**

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

#### **Gravidez e lactação**

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

Dados pós-comercialização, resultantes de diversos registros prospectivos de gravidezes, documentaram resultados de cerca de 2.000 mulheres expostas à lamotrigina usada em monoterapia durante o primeiro trimestre de gravidez. Globalmente, estes dados não são sugestivos de aumento substancial do risco de malformações congênitas maiores, embora os dados de um número limitado de registros apresentem relatos de aumento do risco de fendas orais. Um estudo caso-controle não demonstrou maior risco de fendas orais em comparação a outros defeitos após a exposição à lamotrigina. Os dados relacionados ao uso de lamotrigina em associação a outros fármacos são insuficientes para avaliar se o risco de malformações associado a outros agentes é afetado pelo uso concomitante de lamotrigina.

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

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

Houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando em níveis totais de lamotrigina em bebês de até cerca de 50% dos níveis observados nas mães. Portanto, em alguns bebês amamentados, as concentrações séricas de lamotrigina podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos.

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

**Categoria C de risco na gravidez.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

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

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

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

**Tabela 1: Efeito de outras drogas na glicuronidação da lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar):**

Drogas que inibem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina	Drogas que não inibem nem induzem significativamente a glicuronidação da lamotrigina
valproato	carbamazepina fenitoína primidona fenobarbitona rifampicina lopinavir/ritonavir atazanavir/ritonavir* associação de etinilestradiol/ levonorgestrel**	lítio bupropiona olanzapina oxcarbazepina felbamato gapabentina levetiracetam pregabalina topiramato zonisamida aripiprazol

\*Para orientações de dosagem, ver Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais.

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

**Interações envolvendo drogas antiepilepticas - DAEs (ver Posologia e Modo de Usar)**

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

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

Há relatos de eventos em nível do sistema nervoso central - incluindo vertigem, ataxia, diplopia, visão turva e náuseas - em pacientes recebendo carbamazepina após a introdução de lamotrigina. Esses eventos são

normalmente resolvidos quando a dose de carbamazepina é reduzida. Efeito similar foi observado durante estudo com oxcarbazepina e lamotrigina em voluntários adultos saudáveis, mas a redução da dose não foi investigada.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, utilizando doses de 200 mg de lamotrigina e 1.200 mg de oxcarbazepina, observou-se que a oxcarbazepina não altera o metabolismo da lamotrigina e a lamotrigina não altera o metabolismo da oxcarbazepina.

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

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

Interações potenciais entre levetiracetam e lamotrigina foram pesquisadas avaliando-se as concentrações séricas de ambos agentes durante estudo clínico placebo-controlado. Os dados indicaram que a lamotrigina não influencia a farmacocinética do levetiracetam e o levetiracetam não afeta a farmacocinética da lamotrigina.

O estado de equilíbrio das concentrações plasmáticas de lamotrigina não foi afetado pela administração concomitante com pregabalina (200 mg, três vezes ao dia). Não existem interações farmacocinéticas entre lamotrigina e pregabalina.

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

Em estudo com pacientes com epilepsia, a coadministração de zonisamida (200 a 400 mg/dia) com lamotrigina (150 a 500 mg/dia) durante 35 dias não teve efeito significativo na farmacocinética da lamotrigina.

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

#### **Interações envolvendo outros agentes psicoativos (ver Posologia e Modo de Usar)**

A farmacocinética do lítio, após a administração de 2 g de gliconato de lítio anidro, duas vezes ao dia, durante seis dias, a 20 indivíduos saudáveis, não foi alterada pela administração concomitante de 100 mg/dia de lamotrigina.

Múltiplas doses orais de bupropiona não tiveram efeitos estatisticamente significativos na farmacocinética de dose única de lamotrigina em 12 indivíduos e houve somente um leve aumento na área sob a curva (AUC) do metabólito glicuronídeo de lamotrigina.

Em estudo com voluntários adultos saudáveis, 15 mg de olanzapina reduziu a área sob a curva (AUC) e a concentração máxima (Cmáx) da lamotrigina numa média de 24% e 20%, respectivamente. Em geral, espera-se que um efeito dessa magnitude não seja clinicamente relevante. A lamotrigina, em doses de 200 mg, não afetou a farmacocinética da olanzapina.

Doses múltiplas orais de lamotrigina (400 mg/dia) não tiveram efeito clínico significativo na farmacocinética de uma única dose de 2 mg de risperidona em 14 voluntários adultos saudáveis. Após a coadministração de risperidona 2 mg com lamotrigina, 12 dos 14 voluntários apresentaram sonolência, comparado a 1(um) de 20, quando tomaram risperidona isoladamente, e nenhum, quando lamotrigina foi administrado isoladamente.

Em um estudo com 18 pacientes adultos com transtorno bipolar I, que receberam um esquema estabelecido de lamotrigina (> / = 100 mg / dia), doses de aripiprazol foram aumentadas de 10 mg/dia para uma dose alvo de 30 mg/dia ao longo de um período de 7 dias e continuadas uma vez ao dia por mais 7 dias. Uma redução média de cerca de 10% na Cmáx e AUC da lamotrigina foi observada. Não se espera que um efeito dessa magnitude tenha alguma consequência clínica.

Experimentos de inibição *in vitro* indicaram que a formação do metabólito primário da lamotrigina, o 2-N-glicuronídeo, foi minimamente afetada pela coincubação com amitriptilina, bupropiona, clonazepam, fluoxetina, haloperidol ou lorazepam. Dados sobre o metabolismo do bufuralol, obtidos de microssoma hepático humano, sugeriram que a lamotrigina não reduz o clearance das drogas eliminadas predominantemente pelo CYP2D6. Resultados de experimentos *in vitro* também sugerem que é improvável que o clearance da lamotrigina seja afetado pela clozapina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona.

#### **Interações com contraceptivos hormonais**

Efeito de contraceptivos hormonais na farmacocinética da lamotrigina:

Em um estudo com 16 voluntárias, verificou-se que o uso de contraceptivo contendo 30 mcg de etinilestradiol e 150 mcg de levonorgestrel associados causou aumento no clearance oral da lamotrigina em aproximadamente duas vezes, resultando numa redução média de 52% e 39% na área sob a curva (AUC) e Cmáx, respectivamente.

As concentrações séricas da lamotrigina aumentaram gradualmente durante o curso de uma semana de medicação inativa (por exemplo, uma semana sem contraceptivo), com concentrações pré-dose ao final da semana de medicação inativa sendo, em média, aproximadamente duas vezes mais altas que durante a coterapia (ver

**Posologia e Modo de Usar - Recomendações gerais para populações de pacientes especiais - Mulheres tomando contraceptivos hormonais; e Advertências – Contraceptivos hormonais).**

**Efeito da lamotrigina na farmacocinética dos contraceptivos hormonais:**

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

**Interações envolvendo outras medicações:**

Em um estudo com 10 voluntários do sexo masculino, verificou-se que a rifampicina aumentou o clearance e diminuiu a meia-vida da lamotrigina pela indução das enzimas hepáticas responsáveis pela glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com rifampicina, deve-se empregar o regime de tratamento recomendado para a lamotrigina e inibidores de glicuronidação competitivos (ver Posologia e Modo de Usar).

Em estudo com voluntários saudáveis, lopinavir/ritonavir reduziu aproximadamente pela metade as concentrações plasmáticas de lamotrigina, provavelmente pela indução da glicuronidação. Em pacientes recebendo terapia concomitante com lopinavir/ritonavir, o regime de tratamento recomendado para lamotrigina e inibidores da glicuronidação deve ser considerado. (ver Posologia e Modo de Usar).

Em um estudo com voluntários adultos saudáveis, atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) reduziu a área sob a curva (AUC) e a Cmáx de lamotrigina (dose única de 100 mg) em uma média de 32% e 6%, respectivamente (ver Posologia e Modo de Usar – Recomendações gerais para populações de pacientes especiais).

Os dados da avaliação in vitro do efeito da lamotrigina no OCT 2 demonstram que lamotrigina, mas não o metabólito N (2)-glucuronídeo, é um inibidor de OCT 2 em concentrações potencialmente relevantes clinicamente. Estes dados demonstram que a lamotrigina é um inibidor mais potente de OCT 2 que a cimetidina, com valores IC<sub>50</sub> de 53,8 μM e 186 μM, respectivamente (ver Advertências e Precauções).

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Cuidados de conservação**

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

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem do produto.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Aspectos físicos / características organolépticas**

O comprimido de Bipogine é amarelo, em forma de cápsula, com linha de quebra profunda em ambas as faces, tendo em uma das faces a gravação de um "L" em um lado da linha de quebra e "25", "50" ou "100" do outro lado da linha de quebra.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Bipogine deve ser engolido inteiro, com o auxílio de um copo de água.

Os comprimidos não devem ser mastigados nem partidos. Se uma dose calculada de lamotrigina (por exemplo: para uso em crianças e pacientes com insuficiência hepática) não puder ser dividida em doses menores, a dose a ser administrada será igual à menor dose equivalente a um comprimido inteiro.

**Reintrodução da terapia**

Os médicos devem avaliar a necessidade de escalonamento de dose ao reintroduzir a terapia com Bipogine, em pacientes que descontinuaram seu uso por alguma razão, uma vez que há sérios riscos de exantema associados a

altas doses iniciais e ao exceder a dose recomendada para o escalonamento de Bipogine (ver Advertências e Precauções). Quanto maior o intervalo entre o uso prévio e a reintrodução, maior o cuidado que se deve tomar no escalonamento da dose de manutenção. Quando este intervalo excede cinco meias-vidas (ver Propriedades Farmacocinéticas, em Características Farmacológicas), Bipogine deve ser escalonado à dose de manutenção de acordo com um programa apropriado.

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

### **Epilepsia**

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

### **Dose em monoterapia**

Adultos e crianças acima de 12 anos de idade:

A dose inicial de Bipogine em monoterapia é de 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguida por 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. A partir daí, a dose deve ser aumentada em até um máximo de 50-100 mg, a cada uma a duas semanas, até que uma resposta ótima seja alcançada. A dose usual de manutenção para se alcançar uma resposta ideal é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou em duas doses fracionadas. Alguns pacientes podem necessitar de até 500 mg/dia de Bipogine para alcançar a resposta desejada.

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

### **Dose em terapia combinada**

Adultos e crianças acima de 12 anos:

Nos pacientes recebendo valproato, com ou sem outra droga antiepileptica (DAE), a dose inicial de Bipogine deve ser de 25 mg, em dias alternados, por duas semanas, seguida por 25 mg, uma vez ao dia, por duas semanas. Em seguida, a dose deve ser aumentada até um máximo de 25-50 mg, a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 100-200 mg/dia, administrados uma vez ao dia ou fracionados em duas tomadas.

Nos pacientes tomando DAEs concomitantes ou outras medicações (ver Interações Medicamentosas) que induzem a glicuronidação da lamotrigina, com ou sem outras DAEs (exceto valproato), a dose inicial de Bipogine é de 50 mg, uma vez ao dia, por duas semanas, seguidos por 100 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas, por duas semanas.

A partir daí, a dose deve ser aumentada até um máximo de 100 mg a cada uma ou duas semanas, até que uma resposta adequada seja alcançada. A dose usual de manutenção para se obter uma resposta ótima é de 200-400 mg/dia, administrados em duas doses fracionadas.

Alguns pacientes podem necessitar de até 700 mg/dia de Bipogine para alcançar a resposta desejada.

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

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

Regime de tratamento	Semanas 1+2	Semanas 3+4	Dose de manutenção
Monoterapia	25 mg (uma vez ao dia)	50 mg (uma vez ao dia)	100-200 mg (uma vez ao dia ou duas doses fracionadas). Para se atingir a dose de manutenção, as doses podem ser aumentadas até 50-100 mg a cada 1-2 semanas.

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

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

#### **Recomendações posológicas gerais para populações de pacientes especiais**

##### **Mulheres tomando contraceptivos hormonais**

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

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

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

### **Administração com atazanavir/ritonavir**

Apesar de atazanavir/ritonavir ter mostrado reduzir a concentração plasmática de lamotrigina (ver Interações Medicamentosas), nenhum ajuste no escalonamento de dose de Bipogine deve ser necessário com base somente no uso de atazanavir/ritonavir. O escalonamento das doses deve seguir as diretrizes recomendadas, baseando-se no fato de a lamotrigina ser adicionada ao valproato (um inibidor da glicuronidação da lamotrigina) ou a um indutor da glicuronidação da lamotrigina, ou de Bipogine ser adicionado na ausência de valproato ou de um indutor da glicuronidação da lamotrigina.

Em pacientes que já tomam doses de manutenção de Bipogine e que não utilizam indutores de glicuronidação, pode ser necessário aumentar a dose de Bipogine se atazanavir/ritonavir forem utilizados ou diminuir a dose se atazanavir/ritonavir forem descontinuados.

### **Idosos (acima de 65 anos de idade)**

Nenhum ajuste de dose é necessário. A farmacocinética da lamotrigina nesta faixa etária não difere significativamente da população de adultos não idosos.

### **Insuficiência hepática**

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

### **Insuficiência renal**

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Utilizou-se a seguinte convenção para classificar as reações adversas: muito comuns (>1/10), comuns (>1/100 e <1/10), incomuns (>1/1.000 e <1/100), raras (> 1/10.000 e <1/1.000), muito raras (<1/10.000).

### **Epilepsia**

#### **Observadas durante estudos em monoterapia**

**Reações muito comuns (>1/10):** Dor de cabeça.

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

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

#### **Observadas durante outras experiências clínicas**

**Reações muito comuns (>1/10):** sonolência, ataxia, vertigem, dor de cabeça, diplopia, visão turva, náusea, vômito.

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** nistagmo, tremor, insônia, diarreia

**Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000):** meningite asséptica (ver Advertências e Precauções), conjuntivite.

**Reações muito raras (<1/10.000):** agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson\*\*\*, efeitos extra-piramidais\*\*\*, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões, pesadelos.

#### **Dados pós-comercialização**

**Reações muito comuns (>1/10):** exantema cutâneo\*

**Reações comuns (>1/100 e <1/10):** agressividade, irritabilidade, fadiga

**Reações raras (> 1/10.000 e <1/1000):** Síndrome de Stevens-Johnson

**Reações muito raras (<1/10.000):**

- Necrólise epidérmica tóxica;
- Reações semelhantes ao lúpus;
- Tiques, alucinações, confusão;
- Testes de função hepática aumentados, disfunção hepática\*\*\*\*, insuficiência hepática;
- Anormalidades hematológicas\*\* (incluindo neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplástica, agranulocitose), linfadenopatia associadas ou não à síndrome de hipersensibilidade\*\*;
- Síndrome de hipersensibilidade (incluindo sintomas como febre, linfadenopatia, edema facial, anormalidades sanguíneas e do fígado, coagulação intravascular disseminada (CID), insuficiência múltipla de órgãos)\*\*;
- Agitação, inconstância, distúrbios do movimento, piora da doença de Parkinson, efeitos extrapiramidais, coreoatetose, aumento na frequência das convulsões (durante ensaios clínicos em monoterapia).

\*Em estudos clínicos duplo-cegos em adultos, ocorreram exantemas cutâneos (*rashes* cutâneos) em até 10% dos pacientes que tomavam lamotrigina e em 5% dos pacientes que tomavam placebo. Os exantemas cutâneos levaram à suspensão do tratamento com lamotrigina em 2% dos pacientes. O exantema, normalmente de aparência máculo-papular, geralmente aparece dentro de oito semanas após o início do tratamento, ocorrendo regressão com a suspensão da droga (ver Advertências e Precauções).

Raramente, foram observados exantemas cutâneos graves, incluindo Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET, Síndrome de Lyell). Embora na maioria dos casos ocorra pronta recuperação com a suspensão da droga, alguns pacientes experimentam déficit de cicatrização irreversível e, em alguns raros casos, evoluem para o óbito (ver Advertências e Precauções).

O risco de exantema global parece estar associado com:

- Altas doses iniciais de lamotrigina;
- Doses que excedam o escalonamento de doses recomendado na terapia com lamotrigina (ver Posologia e Modo de Usar);
- Uso concomitante de valproato (ver Posologia e Modo de Usar).

Exantema tem sido relatado como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associada a um padrão variável de sintomas sistêmicos.

\*\*Além disso, foi relatado como parte da síndrome de hipersensibilidade associado a um padrão variável de sintomas sistêmicos como febre, linfadenopatia, edema facial e anormalidades do sangue e fígado. A síndrome mostra um amplo espectro de gravidade clínica e pode, raramente, levar à síndrome de coagulação disseminada (CID) e insuficiência múltipla de órgãos. É importante notar que manifestações de hipersensibilidade prematuras (por exemplo, febre e linfadenopatia) podem estar presentes sem que o exantema seja evidente. Se tais sinais e sintomas estiverem presentes, o paciente deverá ser avaliado imediatamente, e a lamotrigina, descontinuada, caso uma etiologia alternativa não seja estabelecida.

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

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

**Em casos de eventos adversos, notifique-os ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou à Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e sintomas**

Foi descrita a ingestão aguda de doses de até 10 a 20 vezes a dose terapêutica máxima, incluindo casos fatais. A superdose resultou em sintomas que incluem nistagmo, ataxia, alteração no nível de consciência, epilepsia do tipo

grande mal e coma. Alargamento do QRS (atraso da condução intraventricular) também tem sido observado em pacientes em overdose.

**Tratamento**

No caso de superdose, o paciente deve ser hospitalizado para receber tratamento sintomático e de suporte apropriados, conforme clinicamente indicado ou conforme recomendado pelo Centro de Controle de Intoxicação, onde estiver disponível.

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

**III) DIZERES LEGAIS**

Reg. MS.:

1.2352.0220

Farm. Resp.:

Adriana M. C. Cardoso

CRF - RJ N° 6750

Fabricado por:

Ranbaxy Laboratories Limited

Industrial Area – 3, Dewas – 455001,  
Madhya Pradesh, Índia

Importado e Registrado por:

Ranbaxy Farmacêutica Ltda.

Av. Eugênio Borges, 1.060

Arsenal - Rio de Janeiro

CNPJ: 73.663.650/0001-90

Comercializado por:

DAIICHI SANKYO BRASIL FARMACÊUTICA LTDA.

Alameda Xingu, 766 Alphaville – Barueri – SP

CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC):

0800 704 7222

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DE RECEITA**

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela ANVISA em 10/09/2014.**



BIP\_VPROF\_05  
10/2014

Anexo B – Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/11/2014	N/A	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VPS</b> 9- REAÇÕES ADVERSAS  <b>VP</b> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?	VPS/VP	Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos
15/09/2014	0761005/14-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos
27/01/2014	0062051/14-3	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VPS</b> 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos
29/10/2013	0907743/13-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<b>VP</b> 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?  <b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos
05/06/2013	0443983/13-0	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	Comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg – embalagens com 30 comprimidos