

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible ou à croquer.

Comprimés de 8.3 mm super-elliptiques, multi-facettes, blancs à blanchâtres avec une odeur de cassis, marqués « GSCL7 » sur une face et « 100 » sur l'autre. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

4.2. Posologie et mode d'administration

Non modifié

4.3. Contre-indications

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eruption cutanée

Des effets indésirables cutanés ont été signalés, ils sont généralement survenus dans les 8 premières semaines après l'instauration du traitement par la lamotrigine.

Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine ont également été rapportées. Cela inclut des éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS); aussi appelé syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHS) (voir rubrique 4.8).

Chez les adultes recrutés dans les essais utilisant les recommandations posologiques actuelles de la lamotrigine, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1 pour 500 patients épileptiques. Environ la moitié de ces cas a été rapportée comme étant des syndromes de Stevens-Johnson (1 pour 1000). Dans les essais cliniques chez les patients atteints de troubles bipolaires, l'incidence des éruptions cutanées graves est d'environ 1 pour 1000.

Ce risque d'éruptions cutanées graves est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Les données disponibles issues de nombreux essais cliniques suggèrent que l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation chez des enfants épileptiques soit de l'ordre de 1 pour 300 à 1 pour 100.

Chez les enfants, l'aspect initial d'une éruption cutanée peut faire penser à une infection, les médecins doivent envisager l'éventualité d'une réaction au traitement par la lamotrigine chez les enfants développant des symptômes d'éruptions cutanées et de fièvre durant les huit premières semaines de traitement.

De plus, le risque global d'éruptions semble être fortement lié à :

- des posologies initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée du traitement par la lamotrigine (voir rubrique 4.2),

- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2).

Des précautions sont également exigées lors du traitement de patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions avec d'autres AEs étant donné que la fréquence d'éruptions cutanées non sévères après un traitement par la lamotrigine a été environ trois fois plus élevée chez ces patients que chez ceux n'ayant pas de tels antécédents.

Tous les patients (adultes et enfants) qui développent une éruption doivent être rapidement évalués et LAMICTAL doit être arrêté immédiatement à moins que l'éruption ne soit clairement pas liée à la lamotrigine. Il est recommandé de ne pas réintroduire LAMICTAL chez les patients l'ayant interrompu en raison d'une éruption associée à un traitement antérieur par la lamotrigine, à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque. Si le patient a développé un SJS, une NET ou un DRESS sous lamotrigine, le traitement avec de la lamotrigine ne devra jamais être repris chez ce patient. L'éruption cutanée a également été rapportée dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face, anomalies hématologiques et hépatiques et méningite aseptique (voir rubrique 4.8). Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent le patient doit alors être immédiatement examiné et LAMICTAL interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

La méningite aseptique était réversible à l'arrêt du traitement dans la majorité des cas, mais était récurrente dans un certain nombre de cas lors d'une ré-exposition à la lamotrigine. La ré-exposition entraînait la réapparition rapide des symptômes qui étaient fréquemment plus sévères. La lamotrigine ne devrait pas être réintroduite chez des patients l'ayant interrompue en raison d'une méningite aseptique due au traitement par la lamotrigine.

Aggravation clinique et risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des AEs a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine.

Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent avoir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées ou comportements suicidaires qu'ils prennent ou non des médicaments pour les troubles bipolaires, y compris LAMICTAL. De ce fait, les patients sous LAMICTAL pour des troubles bipolaires doivent être étroitement surveillés pour toute aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et pour des idées et comportements suicidaires, particulièrement à l'instauration du traitement, ou lors de modifications posologiques.

Certains patients, tels que ceux ayant des antécédents d'idées ou de comportements suicidaires, les jeunes adultes, et ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, peuvent être plus à risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

Il faut envisager un changement du schéma posologique voire un éventuel arrêt du médicament, chez les patients ayant une aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et/ou l'émergence d'idées/comportements suicidaires, particulièrement si ces symptômes sont sévères, surviennent brutalement ou ne faisaient pas partie des symptômes présentés par le patient.

Contraceptifs hormonaux

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine

L'utilisation de l'association éthynylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine, entraînant une diminution des taux de lamotrigine (voir rubrique 4.5). Une diminution des taux de lamotrigine a été associée à une perte de contrôle des crises. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) sera nécessaire dans la plupart des cas pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.

Lors de l'arrêt d'un contraceptif hormonal, la clairance de la lamotrigine peut être réduite de moitié.

Des augmentations de taux de la lamotrigine peuvent être associées à des effets indésirables dose dépendants. Les patients doivent être suivis en conséquence.

Chez les femmes ne prenant pas encore d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine et prenant un contraceptif hormonal qui inclut une semaine de traitement inactif (par exemple « une semaine sans prise de pilule ») des augmentations progressives et transitoires des taux de lamotrigine surviendront durant la semaine de traitement inactif (voir rubrique 4.2). Ce type de variations des taux de lamotrigine peut être associé à des effets indésirables. Dans ce cas, il faut envisager, en première intention, l'utilisation d'une contraception n'incluant pas une semaine sans prise de pilule (par exemple, contraceptif hormonal continu ou méthodes non hormonales).

Les interactions entre la lamotrigine et d'autres contraceptifs oraux ou traitements hormonaux substitutifs n'ont pas été étudiées, bien qu'ils puissent affecter de la même façon les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine.

Effets de la lamotrigine sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux

Une étude d'interaction chez 16 volontaires sains a montré une faible augmentation de la clairance du lévonorgestrel et des changements des taux de FSH et LH sériques (voir rubrique 4.5) lorsque la lamotrigine était administrée de façon concomitante à un contraceptif hormonal (association éthinyloestradiol/lévonorgestrel). L'impact de ces changements sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu. Cependant on ne peut exclure la possibilité que ces changements conduisent à une diminution de l'efficacité du contraceptif chez certaines patientes prenant des spécialités à base d'hormones avec un traitement par lamotrigine. Aussi les patientes doivent être informées de la nécessité de rapporter rapidement tout changement de leur cycle menstruel tel qu'un saignement imprévu.

Dihydrofolate réductase

La lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase et pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.6).

Toutefois, dans le cadre d'une utilisation prolongée, la lamotrigine n'a pas induit de changements significatifs de la concentration en hémoglobine, du volume globulaire moyen, ou des concentrations en folates du sérum ou des hématies pendant un an, ni de changements significatifs de la concentration en folates des hématies pendant 5 ans.

Insuffisance rénale

Chez les insuffisants rénaux en stade terminal, des études en administration unique n'ont pas révélé de modifications significatives des concentrations plasmatiques en lamotrigine. Cependant une accumulation du métabolite glucuronoconjugué est à prévoir et des précautions d'emploi doivent donc être prises pour le traitement de ces patients.

Patients prenant d'autres spécialités contenant de la lamotrigine

LAMICTAL ne doit pas être administré aux patients déjà traités par toute autre préparation contenant de la lamotrigine sans consultation médicale.

Développement chez les enfants

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la lamotrigine sur la croissance, la maturation sexuelle et les développements cognitifs, émotionnels et comportementaux des enfants.

Précautions relatives à l'épilepsie

Comme avec d'autres AEs, l'arrêt brutal de LAMICTAL peut provoquer des crises par un effet rebond. La posologie de LAMICTAL doit être progressivement réduite sur une période de deux semaines, sauf s'il s'agit de problèmes de tolérance (par exemple éruption cutanée) nécessitant un arrêt brutal du traitement.

D'après des données issues de la littérature, des crises convulsives sévères incluant l'état de mal peuvent conduire à une rhabdomyolyse, une défaillance multiviscérale et une coagulation intra-vasculaire disséminée pouvant parfois conduire au décès. Des cas similaires sont survenus en association avec l'utilisation de lamotrigine.

Une aggravation clinique significative de la fréquence des crises peut être observée au lieu d'une amélioration de celle-ci. Chez les patients présentant plusieurs types de crise, le bénéfice observé sur le contrôle d'un type de crise doit être pondéré face à une aggravation d'un autre type de crise.

Les crises myocloniques peuvent être aggravées par la lamotrigine.

Les données suggèrent que les réponses au traitement lors d'une association à des inducteurs enzymatiques sont moindres comparées à une association à des médicaments anti-épileptiques non inducteurs enzymatiques. La cause en est mal connue.

Chez les enfants prenant de la lamotrigine pour le traitement d'absences typiques, l'efficacité peut ne pas se maintenir chez tous les patients.

Précautions relatives aux troubles bipolaires

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Le traitement par anti-dépresseur est associé à une augmentation des idées et comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents atteints de troubles dépressifs majeurs et d'autres troubles psychiatriques.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Non modifié

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Risque lié aux antiépileptiques en général

Un avis spécialisé doit être donné aux femmes épileptiques en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement antiépileptique doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves.

La monothérapie doit être préférée chaque fois que cela est possible car une polythérapie antiépileptique peut être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie. Le risque de malformations congénitales lié à la polythérapie varie en fonction des antiépileptiques co-administrés.

Risque lié à la lamotrigine

L'analyse d'un nombre élevé de données chez les femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie pendant le premier trimestre de grossesse (plus de 8700) n'a pas mis en évidence d'augmentation substantielle du risque de malformations congénitales majeures y compris de fentes labio-palatines. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Si un traitement par LAMICTAL est considéré comme nécessaire durant la grossesse, la dose thérapeutique la plus faible est recommandée.

La lamotrigine a un léger effet inhibiteur sur l'acide dihydrofolique réductase et pourrait par conséquent théoriquement conduire à un risque accru de préjudices embryofœtaux par diminution des taux d'acide folique (voir rubrique 4.4). La prise d'acide folique doit être envisagée lorsqu'une grossesse est prévue et durant le début de la grossesse.

Les changements physiologiques durant la grossesse peuvent modifier les concentrations de lamotrigine et/ou son effet thérapeutique. Des cas de diminution des taux plasmatiques de lamotrigine durant la grossesse ont été rapportés avec un risque potentiel de perte de contrôle des crises. Après la naissance, les taux de lamotrigine peuvent augmenter rapidement avec un risque d'effets indésirables dose-dépendants. Par conséquent les concentrations sériques de lamotrigine doivent être surveillées avant, pendant et après la grossesse, tout comme rapidement après la naissance. Si nécessaire, la dose doit être adaptée pour maintenir la concentration sérique de la lamotrigine au même niveau que pendant la grossesse ou adaptée à la réponse clinique. De plus, les effets indésirables dose-dépendants doivent être surveillés après la naissance.

Allaitement

Il a été rapporté que la lamotrigine passe dans le lait maternel à des concentrations fortement variables entraînant chez les nourrissons des taux en lamotrigine totaux allant jusqu'à environ 50 % de ceux de la mère. Par conséquent, chez les nourrissons allaités, les concentrations sériques de lamotrigine peuvent atteindre des taux auxquels des effets pharmacologiques peuvent survenir. Parmi un groupe restreint de nourrissons exposés à la lamotrigine via l'allaitement, aucun effet indésirable n'a été observé.

Les bénéfices potentiels de l'allaitement doivent être pesés face au risque potentiel de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. Si une femme décide d'allaiter son enfant pendant qu'elle est traitée par lamotrigine, il faudra surveiller les effets indésirables chez le nourrisson.

Fertilité

Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet néfaste de la lamotrigine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables pour les indications d'épilepsie et de troubles bipolaires sont basés sur les données disponibles issues d'essais cliniques contrôlés et d'autres expériences cliniques et sont listés dans le tableau ci-dessous. Les catégories des fréquences proviennent des essais cliniques contrôlés (en monothérapie pour l'épilepsie (identifiées par une croix †) et pour les troubles bipolaires (identifiées par le symbole §)). Lorsque les catégories des fréquences diffèrent entre les données des essais cliniques de l'épilepsie et ceux des troubles bipolaires, la fréquence la plus élevée est mentionnée. Toutefois lorsqu'aucune donnée d'essais cliniques contrôlés n'est disponible, les catégories de fréquences étaient obtenues à partir d'autres essais cliniques.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Système organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anomalies hématologiques ¹ incluant neutropénies, leucopénies, anémies, thrombopénies, pancytopénies, anémies aplasiques, agranulocytoses	Très rare
	Adénopathie ¹	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Syndrome d'hypersensibilité ² (incluant des symptômes comme fièvre, adénopathies, œdème de la face, anomalies hématologiques et hépatiques, coagulation intra-vasculaire disséminée, défaillance multiviscérale)	Très rare
Affections psychiatriques	Agressivité, irritabilité	Fréquent
	Confusion, hallucinations, tics	Très rare
	Cauchemars	Indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées ^{†§}	Très fréquent
	Somnolence ^{†§} , sensations vertigineuses ^{†§} , tremblements [†] , insomnie [†] , agitation [§]	Fréquent
	Ataxie [†]	Peu fréquent
	Nystagmus [†]	Rare
	Instabilité, mouvements anormaux, aggravation de la maladie de Parkinson ³ , syndrome extrapyramidal, choréoathétose [†] , augmentation de la fréquence des crises	Très rare
	Méningite aseptique (voir rubrique 4.4)	Rare
Affections oculaires	Diplopie [†] , vision floue [†]	Peu fréquent
	Conjonctivite	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées [†] , vomissements [†] , diarrhée [†] , sécheresse buccale [§]	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, dysfonctionnement hépatique ⁴ , augmentation des valeurs des tests hépatiques	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées ^{5†§}	Très fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson [§]	Rare
	Nécrolyse épidermique toxique	Très rare
	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques	Très rare
Affections musculo squelettiques et systémiques	Arthralgie [§]	Très fréquent
	Réactions type lupus	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue [†] , douleur [§] , douleur du dos [§]	Fréquent

Description des effets indésirables sélectionnés :

¹ Les anomalies hématologiques et les adénopathies peuvent être ou non associées à un syndrome d'hypersensibilité (voir Affections du système immunitaire).

² Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face et anomalies hématologiques et hépatiques. Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intra vasculaire disséminée et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit alors être immédiatement examiné et LAMICTAL interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

³ Ces effets ont été rapportés dans d'autres essais cliniques.

Des cas d'aggravation de symptômes parkinsoniens liés à la lamotrigine ont été rapportés chez des patients ayant une maladie de Parkinson préexistante, des effets extrapyramidaux et des choréoathétoses ont également été rapportés de façon isolée chez des patients n'ayant pas cette pathologie sous-jacente.

⁴ Un dysfonctionnement hépatique survient généralement en association avec des réactions d'hypersensibilité mais des cas isolés ont été rapportés sans signe manifeste d'hypersensibilité.

⁵ Dans des essais cliniques chez l'adulte, les éruptions cutanées sont survenues jusqu'à 8 à 12 % des patients prenant de la lamotrigine et chez 5 à 6 % des patients prenant un placebo. Les éruptions cutanées ont conduit à l'arrêt du traitement par la lamotrigine chez 2 % des patients. L'éruption, généralement maculopapuleuse en apparence, apparaît généralement dans les huit premières semaines de traitement et se résout à l'arrêt du traitement par LAMICTAL (voir rubrique 4.4).

Des éruptions cutanées graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportées. Bien que la majorité guérisse à l'arrêt du traitement par la lamotrigine, quelques patients ont des séquelles irréversibles et il y a eu de rares cas de décès associés (voir rubrique 4.4).

Le risque global d'éruptions cutanées, semble être fortement lié à :

- des doses initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'escalade de dose recommandée (voir rubrique 4.2),
- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2).

Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques (voir Affections du système immunitaire).

Il a été rapporté des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures chez des patients traités au long terme avec de la lamotrigine. Le mécanisme par lequel la lamotrigine affecte le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres anti épileptiques, code ATC : N03AX09

Mécanisme d'action

Les résultats d'études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine bloque de façon voltage-dépendante des canaux sodium voltage-dépendants. Cela inhibe l'activation répétitive et soutenue des neurones et inhibe la libération du glutamate (le neurotransmetteur qui joue un rôle clé dans la genèse des crises d'épilepsie). Ces effets contribuent probablement aux propriétés anti-convulsivantes de la lamotrigine.

A l'inverse, les mécanismes par lesquels la lamotrigine exerce son action thérapeutique sur les troubles bipolaires n'ont pas été établis, bien que les interactions canaux sodium voltage-dépendants soient probablement importantes.

Effets pharmacodynamiques

Dans les tests conçus pour évaluer les effets des médicaments sur le système nerveux central, les résultats obtenus en utilisant une dose de 240 mg de lamotrigine administrée à des volontaires sains n'ont pas différé du placebo, tandis qu'à la fois 1000 mg de phénytoïne et 10 mg de diazépam ont chacun atteint significativement la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, augmenté le balancement du corps et produit des effets sédatifs subjectifs.

Dans une autre étude, des doses orales uniques de 600 mg de carbamazépine ont significativement atteint la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, tout en augmentant le balancement du corps et le rythme cardiaque, alors que les résultats avec des doses de lamotrigine de 150 mg et 300 mg n'ont pas différé du placebo.

Efficacité clinique et tolérance chez les enfants âgés de 1 à 24 mois

L'efficacité et la tolérance de la lamotrigine en association dans le traitement des crises partielles chez les enfants de 1 à 24 mois ont été évaluées dans un petit essai de sevrage en double aveugle contrôlé contre placebo. Le traitement a été initié chez 177 sujets selon un schéma d'augmentation des doses semblable à celui utilisé pour les enfants âgés de 2 à 12 ans. Comme les comprimés de 2 mg de lamotrigine correspondent au plus faible dosage disponible, ce schéma standard de posologie a été adapté dans certains cas durant la phase d'augmentation des doses (par exemple, en administrant un comprimé de 2 mg 1 jour sur 2 quand la dose calculée était inférieure à 2 mg). Les taux sériques ont été mesurés à la fin de la semaine 2 de titration et les doses suivantes étaient alors réduites ou restaient inchangées si la concentration dépassait 0,41 µg/ml, soit la concentration attendue chez les adultes à ce stade. Des réductions de doses allant jusqu'à 90 % ont été nécessaires chez certains patients à la fin de la semaine 2. Trente-huit patients répondeurs (diminution de la fréquence des crises > 40 %) ont été randomisés pour recevoir un placebo ou la lamotrigine. La proportion de sujets ayant présenté un échec au traitement a été de 84 % (16 sujets/19) dans le bras placebo et de 58 % (11 sujets/19) dans le bras lamotrigine. La différence n'a pas été statistiquement significative : 26,3 %, IC 95 % [-2,6 ; 50,2 %], p = 0,07.

Deux cent cinquante-six sujets au total, âgés de 1 à 24 mois, ont été exposés à la lamotrigine à des doses allant de 1 à 15 mg/kg/jour pendant 72 semaines au maximum. Le profil de tolérance de la lamotrigine chez ces enfants âgés de 1 mois à 2 ans a été similaire à celui d'enfants plus âgés à l'exception de l'aggravation cliniquement significative des crises (≥ 50 %) qui a été rapportée plus fréquemment chez les enfants de moins de 2 ans (26 %) comparé aux enfants plus âgés (14 %).

Efficacité clinique et tolérance dans le syndrome de Lennox-Gastaut

Il n'y a aucune donnée sur la monothérapie dans les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.

Efficacité clinique dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients atteints de troubles bipolaires

L'efficacité de la lamotrigine dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients atteints de trouble bipolaire de type I a été évaluée dans deux études.

L'étude SCAB2003 a été une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, double placebo, contrôlée contre placebo et lithium et à dose fixe, ayant évalué la prévention à long terme des rechutes et récurrences d'épisodes de dépression et/ou de manie chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et ayant présenté récemment ou présentant un épisode dépressif majeur.

Une fois stabilisés par de la lamotrigine administrée en monothérapie ou en association, les patients ont été randomisés dans l'un des cinq groupes de traitement : lamotrigine (50, 200, 400 mg/jour), lithium (taux sériques de 0,8 à 1,1 mMol/L) ou placebo pendant 76 semaines au maximum (18 mois). Le critère principal d'évaluation a été le "Délai d'intervention pour un épisode thymique (TIME)", l'intervention étant définie par un traitement pharmacologique complémentaire ou une sismothérapie (ou électroconvulsivothérapie, ECT). L'étude SCAB2006 a eu une méthodologie similaire à celle de l'étude SCAB2003, mais différente de l'étude SCAB2003 par l'évaluation de doses flexibles de lamotrigine (100 à 400 mg/jour) et par l'inclusion de patients présentant un trouble bipolaire de type I qui devaient avoir présenté récemment ou présentaient un épisode maniaque. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Résumé des résultats des études ayant évalué l'efficacité de la lamotrigine dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I

'Proportion' de patients sans évènement à la semaine 76						
	<u>Etude SCAB2003</u> <u>Bipolaire I</u>			<u>Etude SCAB2006</u> <u>Bipolaire I</u>		
Critère d'inclusion	Episode dépressif majeur			Episode maniaque majeur		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Sans intervention	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Sans dépression	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Sans manie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valeur de p (probabilité associée au test du log rank)	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Dans des analyses portant sur le délai de survenue d'un premier épisode dépressif et le délai de survenue d'un premier épisode maniaque/hypomaniaque ou d'un épisode mixte, les patients traités par la lamotrigine ont eu des délais de survenue d'un premier épisode dépressif significativement plus longs que les patients sous placebo, et la différence entre les traitements pour le délai de survenue d'un premier épisode maniaque/hypomaniaque ou d'un épisode mixte n'a pas été statistiquement significative.

L'efficacité de la lamotrigine en association avec des thymorégulateurs n'a pas été suffisamment étudiée.

Etude sur l'effet de la lamotrigine sur la conduction cardiaque

Une étude chez des volontaires adultes sains a évalué les effets des doses répétées de lamotrigine (jusqu'à 400 mg/jour) sur la conduction cardiaque, telle qu'évaluée par un ECG à 12 pistes. Il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'intervalle QT comparé au placebo.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal avec un effet de premier passage hépatique négligeable. Le pic plasmatique est atteint environ 2,5 heures après l'administration orale du produit. La nourriture retarde légèrement le pic de concentration plasmatique mais sans modifier la quantité absorbée.

Il existe une grande variation inter-individuelle des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre mais les concentrations pour un même individu varient un peu.

Distribution

Le taux de liaison de la lamotrigine aux protéines plasmatiques est de 55 % ; il est peu probable qu'un déplacement de la liaison de la lamotrigine aux protéines plasmatiques entraîne un effet toxique.

Le volume de distribution est de 0,92 à 1,22 l/kg.

Biotransformation

Les UDP-glucuronyltransférases ont été identifiées comme les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine.

La lamotrigine induit son propre métabolisme de façon modérée et dose-dépendante.

D'autre part, la lamotrigine ne semble pas affecter la pharmacocinétique des autres AEs et les données suggèrent que les interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 sont peu probables.

Elimination

La clairance plasmatique apparente chez le sujet sain est d'environ 30 ml/min. La clairance de la lamotrigine est initialement métabolique avec l'élimination consécutive de dérivés glucuroconjugués dans les urines. Moins de 10 % sont excrétés inchangés dans les urines. Seulement 2 % environ des métabolites sont excrétés dans les fèces.

La clairance et la demi-vie d'élimination sont indépendantes de la dose administrée. La demi-vie plasmatique apparente chez le sujet sain est estimée à approximativement 33 heures (valeurs limites allant de 14 à 103 heures). Dans une étude chez des sujets atteints du syndrome de Gilbert, la clairance apparente moyenne a été réduite de 32 % par rapport au groupe contrôle, mais les valeurs sont restées dans les valeurs limites de la population générale.

La demi-vie de la lamotrigine est grandement affectée par les co-médications. La demi-vie moyenne est réduite approximativement à 14 heures avec des inducteurs de la glucuronisation comme la carbamazépine et la phénytoïne et augmente à 70 heures en moyenne quand la lamotrigine est administrée avec du valproate seul (voir rubrique 4.2).

Linéarité

La pharmacocinétique est linéaire jusqu'à 450 mg, correspondant à la plus haute dose unitaire testée.

Populations spéciales

Enfants

La clairance ajustée au poids du corps est plus grande chez les enfants que chez les adultes avec les valeurs les plus élevées chez les enfants de moins de 5 ans. La demi-vie est généralement plus courte chez les enfants que chez les adultes avec une valeur moyenne d'approximativement 7 heures quand elle est administrée avec des médicaments inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine et la phénytoïne et augmente à des valeurs moyennes de 45 à 50 heures quand elle est administrée avec du valproate seul (voir rubrique 4.2).

Nourrissons âgés de 2 à 26 mois

Chez 143 patients âgés de 2 à 26 mois, pesant de 3 à 16 kg, la clairance a été diminuée par rapport aux enfants plus âgés de même poids corporel, recevant des doses orales par kg de poids corporel semblables à celles utilisées pour des enfants âgés de plus de 2 ans. La demi-vie moyenne a été estimée à 23 heures chez les nourrissons de moins de 26 mois traités concomitamment par inducteur enzymatique, à 136 heures lors de la co-administration avec le valproate et à 38 heures chez les sujets traités sans inducteur/inhibiteur enzymatique associé. La variabilité inter-individuelle de la clairance orale a été élevée dans le groupe de patients de 2 à 26 mois (47 %). Les taux prévisibles de concentration sérique chez les nourrissons de 2 à 26 mois se sont généralement situés dans le même intervalle que ceux des enfants plus âgés, bien que des taux plus élevés de C_{max} puissent être observés chez certains enfants avec un poids inférieur à 10 kg.

Sujets âgés

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients épileptiques jeunes et âgés ayant participé aux mêmes essais cliniques, montrent que la clairance de la lamotrigine n'est pas modifiée de façon cliniquement significative. Après administration de doses uniques, la clairance apparente diminue de 12 % et passe de 35 ml/min chez les patients de 20 ans à 31 ml/min chez les patients de 70 ans. Après un traitement de 48 semaines, elle diminue de 10 % et passe de 41 ml/min chez les patients jeunes à 37 ml/min chez les patients âgés. De plus, les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine ont été étudiés chez 12 sujets âgés sains après l'administration d'une dose unique de 150 mg.

La clairance moyenne chez les patients âgés (0,39 ml/min/kg) se situe dans l'intervalle des valeurs moyennes de clairance (0,31 à 0,65 ml/min/kg) obtenues au cours de 9 essais réalisés chez des adultes non-âgés, après administration d'une dose unique allant de 30 à 450 mg.

Insuffisants rénaux

Douze volontaires atteints d'insuffisance rénale chronique et six autres sujets sous hémodialyse ont chacun reçu une dose unique de 100 mg de lamotrigine. Les clairances moyennes ont été de 0,42 ml/min/kg (insuffisance rénale chronique), 0,33 ml/min/kg (entre les hémodialyses) et 1,57 ml/min/kg (pendant l'hémodialyse), comparées à 0,58 ml/min/kg chez les volontaires sains. Les demi-vies plasmatiques moyennes ont été de 42,9 heures (insuffisance rénale chronique), 57,4 heures (entre les hémodialyses) et 13,0 heures (pendant l'hémodialyse), comparées à 26,2 heures chez les volontaires sains.

En moyenne, environ 20 % (valeurs limites = 5,6 à 35,1) de la quantité totale de lamotrigine présente dans l'organisme a été éliminé pendant une session d'hémodialyse de 4 heures. Pour cette population de patients les doses initiales de lamotrigine doivent se baser sur les prises concomitantes de médicaments du patient ; des doses d'entretien réduites peuvent être efficaces pour les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisants hépatiques

Une étude de pharmacocinétique en dose-unique a été réalisée chez 24 sujets ayant une insuffisance hépatique d'intensité variable et chez 12 volontaires sains faisant office de contrôle. La clairance apparente médiane de la lamotrigine a été de 0,31, 0,24 et 0,1 ml/min/kg chez des patients ayant respectivement une insuffisance hépatique de grade A, B ou C (Child-Pugh Classification) et de 0,34 ml/min/kg chez les volontaires sains de contrôle. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la posologie initiale, l'escalade de doses et la posologie d'entretien devraient généralement être réduites (voir rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Non modifié

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Non modifié

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Non modifié

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Sommaire notice

Non modifié

1. QU'EST-CE QUE LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Mises en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :

- **si vous avez des problèmes de reins**
- **si vous avez déjà développé une éruption cutanée** après avoir pris de la lamotrigine ou tout autre médicament pour les troubles bipolaires ou l'épilepsie
- **si vous avez déjà développé une méningite après avoir pris de la lamotrigine** (*lisez le descriptif des symptômes dans la rubrique 4 de cette notice : autres effets indésirables*)
- **si vous prenez déjà un médicament contenant de la lamotrigine.**

Si vous êtes concerné :

- ➔ **Parlez-en à votre médecin**, il pourrait décider de diminuer la dose ou que LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ne vous convienne pas.

Informations importantes concernant des réactions pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital

Un petit nombre de personnes prenant LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer présente une réaction allergique ou une réaction cutanée pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, qui peut se transformer en problèmes plus graves si elle n'est pas traitée. Cela peut inclure le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Vous devez connaître les symptômes à surveiller pendant la prise de LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer.

- **Lisez la description de ces symptômes figurant dans la rubrique 4 de la notice sous le titre « Réactions pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital : demandez immédiatement l'aide d'un médecin. »**

Pensées autodestructrices ou suicidaires

Les médicaments anti-épileptiques sont utilisés pour traiter plusieurs maladies, dont l'épilepsie et les troubles bipolaires.

Les personnes ayant des troubles bipolaires peuvent parfois avoir des pensées autodestructrices ou suicidaires. Si vous avez des troubles bipolaires, ces pensées ont plus de chances de survenir :

- lorsque vous démarrez ce traitement pour la première fois
- si vous avez déjà eu des pensées autodestructrices ou suicidaires
- si vous avez moins de 25 ans.

Si vous avez des pensées ou des sentiments angoissants ou si vous remarquez que vous vous sentez plus mal ou que vous développez de nouveaux symptômes alors que vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :

- **Consultez un médecin dès que possible ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche pour obtenir de l'aide.**

Des pensées autodestructrices ou suicidaires ont également été observées chez un petit nombre de personnes traitées par des anti-épileptiques tels que LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Si vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer pour une épilepsie

Les crises dans certains types d'épilepsie peuvent de temps en temps s'aggraver ou se produire plus souvent alors que vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer. Certains patients peuvent avoir des crises graves, qui peuvent provoquer des graves problèmes de santé. Si vos crises deviennent plus fréquentes ou si vous avez une crise grave alors que vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :

- **Consultez un médecin dès que possible.**

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ne doit jamais être donné à des personnes de moins de 18 ans pour traiter des troubles bipolaires. Les médicaments pour traiter la dépression ou d'autres problèmes mentaux de santé augmentent le risque de pensées et de comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Interactions avec d'autres médicaments

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

Il y a un risque accru de défauts de naissance chez les bébés dont les mères ont pris du LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer pendant leur grossesse. Ces défauts incluent des fentes labiales et des fentes palatines. Votre médecin peut vous conseiller de prendre un supplément d'**acide folique** si vous envisagez une grossesse et pendant votre grossesse.

La grossesse peut également modifier l'efficacité de LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer, aussi vous pouvez avoir besoin d'effectuer des prises de sang et votre dose de LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer peut être ajustée.

→ **Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.** Vous ne devez pas arrêter le traitement sans en avoir parlé à votre médecin. Cela est particulièrement important si vous avez une épilepsie.

→ **Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.** La substance active de LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer passe dans le lait maternel et peut affecter votre bébé. Votre médecin discutera avec vous des risques et des bénéfices de l'allaitement pendant que vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer et surveillera votre bébé au fur et à mesure si vous décidez de l'allaiter.

Sportifs

Non modifié

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Non modifié

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

3. COMMENT PRENDRE LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer?

Instructions pour un bon usage

Non modifié

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Non modifié

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Non modifié

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Réactions pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital : demandez immédiatement l'aide d'un médecin.

Un petit nombre de personnes prenant LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer présente une réaction allergique ou une réaction cutanée pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, qui peut se transformer en problèmes plus graves si elle n'est pas traitée.

Ces symptômes ont plus de probabilité de survenir pendant les premiers mois de traitement par LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer, particulièrement si vous commencez par une dose trop élevée ou si votre dose est augmentée trop vite ou si vous prenez LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer

avec un autre médicament appelé *valproate*. Les enfants ont plus de probabilité d'être touchés que les adultes, les parents doivent donc être particulièrement vigilants.

Les symptômes de ces réactions incluent :

- **une éruption cutanée ou rougeur**, qui peut se transformer en réaction cutanée pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme une éruption cutanée étendue accompagnée de cloques et d'une desquamation, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), desquamation étendue (plus de 30 % de la surface corporelle - *nécrolyse épidermique toxique*) ou une éruption cutanée étendue avec atteinte du foie, du sang ou d'autres organes (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques aussi appelé syndrome d'hypersensibilité)
- **des ulcères de la bouche, de la gorge, du nez ou des organes génitaux**
- **une irritation de la bouche ou des yeux rouges ou enflés** (*conjonctivites*)
- **une température élevée** (*fièvre*), des symptômes pseudo-grippaux ou une somnolence
- **un gonflement autour du visage ou des ganglions gonflés** au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne
- **des bleus ou des saignements inattendus** ou les doigts qui deviennent bleus
- **une gorge douloureuse** ou plus d'infections que d'habitude (*comme des rhumes*)
- des augmentations des enzymes du foie observées dans les tests sanguins
- une augmentation d'un type de globules blancs (les éosinophiles)
- un gonflement des ganglions lymphatiques
- une atteinte d'autres organes comme le foie ou les reins.

Dans beaucoup de cas, ces symptômes seront les signes d'effets indésirables moins graves. **Mais vous devez être conscient qu'ils peuvent potentiellement mettre en jeu le pronostic vital** et peuvent se transformer en problèmes plus graves, comme la défaillance d'organes, s'ils ne sont pas traités. Si vous remarquez l'un de ces symptômes :

→ **Consultez immédiatement un médecin.** Votre médecin peut décider d'effectuer des tests sur votre foie, vos reins ou votre sang et peut vous dire d'arrêter de prendre LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer. Dans le cas où vous avez développé le syndrome de Stevens-Johnson ou de nécrolyse épidermique toxique, votre médecin vous préviendra que vous ne devrez jamais plus utiliser la lamotrigine.

Effets indésirables très fréquents

Ils affectent **plus d'1 personne sur 10** :

- maux de tête
- éruption cutanée.

Effets indésirables fréquents

Ils affectent **jusqu'à 1 personne sur 10** :

- agressivité ou irritabilité
- envie de dormir
- sensation de vertiges
- frissons ou tremblements
- difficultés à dormir (*insomnie*)
- sensation d'agitation
- diarrhée
- bouche sèche
- nausées ou vomissements
- sensation de fatigue
- douleur du dos ou des articulations ou ailleurs.

Effets indésirables peu fréquents

Ils affectent **jusqu'à 1 personne sur 100** :

- maladresse et manque de coordination (*ataxie*)
- vision double ou vision floue.

Effets indésirables rares

Ils affectent **jusqu'à 1 personne sur 1 000** :

- une réaction cutanée mettant en jeu le pronostic vital (*syndrome de Stevens-Johnson*) : (*voir également les informations au début de rubrique 4*)
- un ensemble de symptômes incluant : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque et sensibilité extrême à la lumière. Cela peut être provoqué par une inflammation des membranes enveloppant le cerveau et la moelle épinière (*méningite*).

Ces symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement cependant s'ils continuent ou s'aggravent **contactez votre médecin**

- mouvements rapides et incontrôlables des yeux (*nystagmus*)
- démangeaison des yeux, accompagnée d'écoulement et de croûtes sur les paupières (*conjonctivite*).

Effets indésirables très rares

Ils affectent **jusqu'à 1 personne sur 10 000** :

- une réaction cutanée mettant en jeu le pronostic vital (*nécrolyse épidermique toxique*) : (*voir également les informations au début de rubrique 4*)
- syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) : (*voir également les informations au début de rubrique 4*)
- une température élevée (*fièvre*) : (*voir également les informations au début de rubrique 4*)
- gonflement autour du visage (*œdème*) ou des ganglions gonflés au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne (*lymphadénopathie*) : (*voir aussi les informations en début de rubrique 4*)
- modifications de la fonction du foie, qui peuvent se voir dans les analyses de sang ou insuffisance hépatique : (*voir aussi les informations en début de rubrique 4*)
- un trouble grave de la coagulation, qui peut provoquer de façon inattendue des saignements ou des bleus (*coagulation intravasculaire disséminée*) : (*voir également les informations au début de rubrique 4*)
- modifications qui peuvent se voir dans les analyses de sang, incluant une diminution du nombre de globules rouges (*anémie*), une diminution du nombre de globules blancs (*leucopénie, neutropénie, agranulocytose*), une diminution du nombre de plaquettes (*thrombocytopénie*), une diminution du nombre de tous ces types de cellules (*pancytopénie*) et affections de la moelle osseuse appelées *anémie aplasique*
- hallucinations ('voir' ou 'entendre' des choses qui ne sont pas réellement là)
- confusion
- sensation d'instabilité ou de tremblement quand vous bougez
- mouvements corporels incontrôlables (*tics*), spasmes musculaires incontrôlables affectant les yeux, la tête et le torse (*choréoathétose*) ou tout mouvement corporel inhabituel comme des mouvements saccadés, des tremblements ou une raideur
- chez les personnes ayant déjà une épilepsie, les crises peuvent survenir plus souvent
- chez les personnes ayant une maladie de Parkinson, une aggravation des symptômes
- réaction de type lupus (symptômes incluant : douleur du dos ou des articulations qui peut parfois être accompagnée de fièvre et/ou d'une sensation de malaise général).

Autres effets indésirables

D'autres effets indésirables peuvent survenir chez un petit nombre de personnes mais leur fréquence exacte est inconnue :

- des troubles osseux, incluant l'ostéopénie, l'ostéoporose (*amincissement des os*) et des fractures ont été rapportés. Faites le point avec votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes en cours de traitement antiépileptique à long terme ou si vous avez des antécédents d'ostéoporose ou en cas de prise de stéroïdes.
- cauchemars

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer?

Non modifié

Date de péremption

Non modifié

Conditions de conservation

Non modifié

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX
FRANCE

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

100, ROUTE DE VERSAILLES
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX
FRANCE

Fabricant

GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS S.A

UL. GRUNWALDZKA 189
60-322 POZNAN
POLOGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié