

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lamotrigine ..... 100,00 mg

Pour un comprimé dispersible ou à croquer.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible ou à croquer.

Comprimé super-elliptique, multi-facette, blanc à blanchâtre avec une odeur de cassis, marqué « GSCL7 » sur une face et « 100 » sur l'autre. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

###### Epilepsie

###### Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus

- Traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'anti-épileptique (AE) de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

###### Enfants et adolescents de 2 à 12 ans

- Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement en monothérapie des absences typiques.

###### Troubles bipolaires

###### Adultes âgés de 18 ans et plus

- Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs (voir rubrique 5.1).

Lamictal n'est pas indiqué dans le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

Les comprimés dispersibles ou à croquer de Lamictal peuvent être croqués ou dissous dans un petit volume d'eau (assez pour recouvrir tout le comprimé) ou avalés en entier avec un peu d'eau.

Si la posologie calculée de lamotrigine (par exemple pour le traitement d'enfants atteints d'épilepsie ou des patients ayant une insuffisance hépatique) ne correspond pas à un nombre entier de comprimé(s), la dose devant être administrée est égale à l'unité inférieure du nombre de comprimé(s) entier(s).

###### Réintroduction du traitement

Les prescripteurs doivent évaluer le besoin d'augmenter la posologie d'entretien en cas de réintroduction du traitement chez les patients ayant arrêté de prendre Lamictal quelle qu'en soit la raison, étant donné le risque d'éruption cutanée sévère associé à des posologies initiales élevées et excédant le schéma d'escalade de dose recommandée pour la lamotrigine (voir rubrique 4.4).

Plus le temps écoulé depuis la dernière prise est grand, plus il faut considérer l'augmentation de la posologie d'entretien. Quand le temps d'arrêt de la prise de lamotrigine excède 5 demi-vies (voir rubrique 5.2), Lamictal doit généralement être augmenté jusqu'à la posologie d'entretien selon le schéma approprié.

Il est recommandé de ne pas réintroduire le traitement par Lamictal chez les patients ayant arrêté en raison d'une éruption cutanée associée à un traitement antérieur par la lamotrigine tant que le bénéfice potentiel n'excède pas clairement le risque.

## **Epilepsie**

L'augmentation posologique recommandée et les posologies d'entretien pour les adultes et les adolescents à partir de 13 ans (Tableau 1) et pour les enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans (Tableau 2) sont données ci-dessous. En raison du risque d'éruption cutanée, la posologie initiale et les augmentations posologiques suivantes ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.4).

Lorsque des AEs concomitants sont arrêtés ou d'autres AEs/médicaments sont ajoutés au protocole thérapeutique contenant de la lamotrigine, il faut prendre en considération l'effet que cela peut avoir sur la pharmacocinétique de la lamotrigine (voir rubrique 4.5).

*Tableau 1: Adultes et adolescents à partir de 13 ans - recommandations posologiques dans l'épilepsie*

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
<b>Monothérapie :</b>	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (une prise par jour).	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale.  500 mg/jour ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée.
<b>Traitement en association AVEC le valproate</b> (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant.	12,5 mg/jour (donné par prise de 25 mg 1 jour sur 2).	25 mg/jour (une prise par jour).	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 25 à 50 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale.
<b>Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec :  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une prise par jour).	100 mg/jour (en 2 prises par jour).	200 - 400 mg/jour (en 2 prises par jour).  Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale.  700 mg/jour ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée.

<b>Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine.	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (une prise par jour).	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale.
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée.			

*Tableau 2: Enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans - recommandations posologiques dans l'épilepsie (dose quotidienne totale en mg/kg de poids corporel/jour)*

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
<b>Monothérapie des absences typiques :</b>	0,3 mg/kg/jour (en une ou 2 prises par jour).	0,6 mg/kg/jour (en une ou 2 prises par jour).	1 - 10 mg/kg/jour, néanmoins certains patients ont nécessité des doses supérieures (jusqu'à 15 mg/kg/jour) pour atteindre la réponse désirée. (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale
<b>Traitement en association AVEC le valproate</b> (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	0,15 mg/kg/jour* (une prise par jour).	0,3 mg/kg/jour (une prise par jour).	1 - 5 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,3 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
<b>Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec :  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/ jour (en 2 prises par jour).	1,2 mg/kg/jour (en 2 prises par jour)	5 - 15 mg/kg/ jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 1,2 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 400 mg/jour

<b>Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	0,3 mg/kg/ jour (en 1 ou 2 prises par jour).	0,6 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	1 - 10 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).  Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses doivent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée.			
* Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est de 1 mg ou plus mais inférieure à 2 mg, alors Lamictal 2 mg comprimés dispersibles ou à croquer peut être pris 1 jour sur 2 durant les 2 premières semaines. Si la posologie calculée quotidienne chez les patients prenant du valproate est inférieure à 1 mg, alors Lamictal ne doit pas être administré.			

Afin de s'assurer que la dose thérapeutique est maintenue, le poids de l'enfant doit être contrôlé et la dose doit être revue en cas de modification du poids. Il est probable que les patients âgés de deux à six ans nécessitent une posologie d'entretien se situant vers la limite supérieure de l'intervalle recommandé.

Si le contrôle de l'épilepsie est atteint avec un traitement en association, les AEs associés peuvent être arrêtés et les patients maintenus sous monothérapie par Lamictal.

#### Enfants de moins de 2 ans

Les données concernant la tolérance et l'efficacité de la lamotrigine en association à un autre traitement dans les crises partielles des enfants âgés de 1 mois à 2 ans sont limitées (voir rubrique 4.4). Il n'y a aucune donnée chez les enfants de moins d'un mois. Par conséquent, l'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans. Néanmoins si cliniquement en fonction du besoin, la décision de traiter a été prise, voir les rubriques 4.4, 5.1 et 5.2.

#### **Troubles bipolaires**

Le schéma d'escalade de dose et la posologie d'entretien recommandés chez les adultes de 18 ans et plus sont fournis dans les tableaux ci-dessous. Le schéma de transition implique une augmentation posologique de la lamotrigine jusqu'à une posologie d'entretien à stabilisation sur six semaines (Tableau 3) après lesquelles les autres médicaments psychotropes et/ou AEs peuvent être arrêtés, si cela est indiqué cliniquement (Tableau 4). Les ajustements posologiques suite à l'ajout d'autres médicaments psychotropes et/ou AEs sont également fournis ci-dessous (Tableau 5). En raison du risque de rash, la dose initiale et les augmentations de doses suivantes ne doivent pas être dépassées (voir rubrique 4.4).

Tableau 3: Adultes de 18 ans et plus - augmentation posologique recommandée jusqu'à la posologie quotidienne totale d'entretien de stabilisation dans le traitement des troubles bipolaires

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Posologie cible de stabilisation (Semaine 6)*
<b>Monothérapie avec la lamotrigine OU en association SANS valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :				
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine.	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	100 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	200 mg/jour - posologie cible habituelle pour une réponse optimale (en 1 ou 2 prises par jour)  Des posologies dans un intervalle allant de 100 à 400 mg/jour ont été utilisées dans les essais cliniques
<b>Traitement en association AVEC le valproate</b> (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5) :				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant.	12,5 mg/jour (donné par prise de 25 mg 1 jour sur 2).	25 mg/jour (une prise par jour).	50 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour).	100 mg/jour - posologie cible habituelle pour une réponse optimale (une fois par jour ou en 2 prises). Une posologie maximale de 200 mg/jour peut être utilisée selon la réponse clinique.
<b>Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec:  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une prise par jour).	100 mg/jour (en 2 prises par jour).	200 mg/jour (en 2 prises par jour).	300 mg/jour à la semaine 6, si nécessaire en augmentant jusqu'à la posologie cible habituelle de 400 mg/jour à la semaine 7, pour atteindre une réponse optimale. (en 2 prises par jour).
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de Lamictal en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

\* La posologie cible de stabilisation variera selon la réponse clinique.

Tableau 4: Adultes de 18 ans et plus - posologie totale quotidienne d'entretien de stabilisation suite à l'arrêt de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Une fois que la posologie quotidienne d'entretien de stabilisation est atteinte, les autres médicaments peuvent être arrêtés comme indiqué ci dessous.

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'arrêt).	Semaine 1 (démarrage avec arrêt).	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes *
<b>Arrêt du valproate</b> (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Lorsque le valproate est arrêté, doubler la posologie de stabilisation, sans dépasser une augmentation de 100 mg/ semaine	100 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette posologie (200 mg/jour) (en 2 prises par jour)	
	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour	Maintenir cette posologie (400 mg/jour)
<b>Arrêt des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée à l'arrêt des médicaments suivants:  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	400 mg/jour	400 mg/jour	300 mg/jour	200 mg/jour
	300 mg/jour	300 mg/jour	225 mg/jour	150 mg/jour
	200 mg/jour	200 mg/jour	150 mg/jour	100 mg/jour
<b>Arrêt des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont arrêtés.	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/jour ; en 2 prises) (intervalle posologique 100 à 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de Lamictal en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

\* Les posologies peuvent être augmentées jusqu'à 400 mg/jour si besoin.

Tableau 5: Adultes de 18 ans et plus - ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout de médicaments associés dans le traitement des troubles bipolaires

Il n'y a aucune expérience clinique dans l'ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout d'autres médicaments dans le traitement des troubles bipolaires.

Cependant, sur la base des études d'interactions avec d'autres médicaments, les recommandations suivantes peuvent être faites :

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'ajout)	Semaine 1 (démarrage avec l'ajout)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes
<b>Ajout du valproate</b> (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine - voir rubrique 4.5), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	200 mg/jour	100 mg/jour	Maintenir cette posologie (100 mg/jour)	
	300 mg/jour	150 mg/jour	Maintenir cette posologie (150 mg/jour)	
	400 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette posologie (200 mg/jour)	

<b>Ajout d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine chez les patients NE prenant PAS de valproate</b> (voir rubrique 4.5), selon la posologie initiale de lamotrigine :				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec:  phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	200 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour
	150 mg/jour	150 mg/jour	225 mg/jour	300 mg/jour
	100 mg/jour	100 mg/jour	150 mg/jour	200 mg/jour
<b>Arrêt des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine</b> (voir rubrique 4.5) :				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont arrêtés.	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'escalade de dose (200 mg/jour; intervalle posologique 100 à 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

#### Arrêt du traitement par Lamictal chez les patients atteints de troubles bipolaires

Dans les essais cliniques, il n'y a eu aucune augmentation de l'incidence, de la sévérité ou du type d'effets indésirables suite à un arrêt brutal de la lamotrigine par comparaison avec le placebo. Par conséquent, les patients peuvent arrêter de prendre Lamictal sans étape préalable de réduction de la posologie.

#### Enfants et adolescents de moins de 18 ans

L'utilisation de Lamictal n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'insuffisance des données concernant la tolérance et l'efficacité (voir rubrique 4.4).

### **Recommandations posologiques générales pour Lamictal chez les populations spéciales de patients**

#### Femmes sous contraception hormonale

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. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) peut être nécessaire pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.

Durant la semaine sans prise de pilule, un doublement des taux de lamotrigine a été observé. Des effets indésirables dose-dépendants ne peuvent être exclus. Il faut prendre en considération l'utilisation d'une contraception sans semaine sans prise de pilule, comme traitement de première intention (par exemple, contraceptifs hormonaux continus ou méthodes non-hormonales; voir rubriques 4.4 et 4.5).

#### Instauration d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et NE prenant PAS d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine

La posologie d'entretien de la lamotrigine devra dans la plupart des cas être doublée (voir rubriques 4.4 et 4.5). Il est recommandé qu'à partir de l'instauration d'une contraception hormonale, la posologie de lamotrigine soit augmentée par paliers de 50 à 100 mg/jour toutes les semaines, selon la réponse clinique individuelle. Les posologies ne doivent pas dépasser ce seuil, à moins qu'en fonction de la réponse clinique des doses supérieures soient nécessaires.. La mesure des concentrations sériques de lamotrigine avant et après l'instauration du contraceptif hormonal peut être envisagée pour confirmer que la concentration basale en lamotrigine a été maintenue. Si nécessaire, la posologie doit être adaptée. Chez les femmes prenant un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans prise de pilule »), un suivi du taux de lamotrigine sérique doit être effectué durant la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement actif, c'est-à-dire du jour 15 à 21 du cycle de la pilule. C'est pourquoi il est préférable d'utiliser une contraception exempte de semaine sans prise de pilule, comme traitement de première intention (par exemple, des contraceptifs hormonaux continus ou des méthodes non-hormonales ; voir rubriques 4.4 et 4.5)

*Arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et NE prenant PAS d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine*

La posologie d'entretien de la lamotrigine devra dans la plupart des cas être diminuée de 50% (voir rubriques 4.4 et 4.5). Il est recommandé de diminuer progressivement la dose quotidienne de lamotrigine par paliers de 50 à 100 mg chaque semaine (à un taux n'excédant pas 25% de la dose quotidienne totale par semaine) durant une période de 3 semaines, à moins que la réponse clinique indique le contraire. La mesure des concentrations sériques de lamotrigine avant et après l'arrêt du contraceptif hormonal peut être envisagée, pour confirmer que la concentration basale en lamotrigine a été maintenue. Chez les femmes souhaitant arrêter la prise d'un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans prise de pilule »), un suivi du taux de lamotrigine sérique doit être effectué durant la 3<sup>ème</sup> semaine active de traitement, c'est-à-dire du jour 15 à 21 du cycle de la pilule. Des échantillons destinés à l'évaluation des taux de lamotrigine après l'arrêt permanent de la pilule contraceptive ne doivent pas être collectés durant la 1<sup>ère</sup> semaine suivant l'arrêt de la pilule.

*Instauration de la lamotrigine chez les patientes prenant déjà une contraception hormonale*

Les augmentations posologiques doivent suivre les recommandations posologiques normales décrites dans les tableaux.

*Instauration et arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de la lamotrigine et PRENANT des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine*

Un ajustement à la posologie recommandée d'entretien de lamotrigine peut ne pas être nécessaire.

Sujets âgés (plus de 65 ans)

Aucune adaptation posologique à partir du schéma recommandé n'est requise. La pharmacocinétique de la lamotrigine dans cette population ne diffère pas significativement de la population adulte non-âgée (voir rubrique 5.2).

Insuffisant rénal

Des précautions doivent être prises lorsque Lamictal est administré à des patients insuffisants rénaux. Pour les patients en stade terminal d'insuffisance rénale, les posologies initiales de lamotrigine doivent se baser sur celles des traitements concomitants de ces patients ; des posologies d'entretien plus faibles peuvent être efficaces pour les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisant hépatique

Les posologies initiales, d'augmentation et d'entretien doivent généralement être réduites d'approximativement 50 % chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh de grade B) et de 75 % chez les insuffisants hépatiques sévères (Child-Pugh de grade C). Les augmentations posologiques et les posologies d'entretien doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique (voir rubrique 5.2).

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

### **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 et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) (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 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.

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 et anomalies hématologiques et hépatiques (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.

### **Aggravation clinique et risque suicidaire**

Des idées et comportement 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 et de comportements suicidaires.

Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent avoir une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées ou de 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 éthinylestradiol/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 glucuronocconjugué 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 dépresseurs 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**

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Les UDP glucuronyltransférases ont été identifiées comme les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Il n'y a aucune preuve indiquant que la lamotrigine provoque une induction ou une inhibition des enzymes de métabolisation du médicament par oxydation hépatique cliniquement significative, et il est peu probable que surviennent des interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme mais l'effet est modeste et a peu de probabilité d'avoir des conséquences cliniques significatives.

*Table 6: Effets d'autres médicaments sur la glucuronisation de la lamotrigine*

<b>Médicaments qui inhibent significativement la glucuronisation de la lamotrigine</b>	<b>Médicaments qui induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine</b>	<b>Médicaments qui n'inhibent ni induisent significativement la glucuronisation de la lamotrigine</b>
Valproate	Phénytoïne	Oxcarbazépine
	Carbamazépine	Felbamate
	Phénobarbital	Gabapentine
	Primidone	Lévétiracétam
	Rifampicine	Prégabaline
	Lopinavir/ritonavir	Topiramate
	Association éthinylestradiol/ lévonorgestrel*	Zonisamide
		Lithium
		Bupropion
		Olanzapine

\* D'autres contraceptifs oraux et traitements hormonaux substitutifs n'ont pas été étudiés mais devraient affecter de façon similaire les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine (voir rubriques 4.2 et 4.4).

### **Interactions impliquant les anti-épileptiques**

Le valproate, qui inhibe la glucuronisation de la lamotrigine, réduit le métabolisme de la lamotrigine et augmente la demi-vie de la lamotrigine d'approximativement 2 fois. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec le valproate, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

Certains AEs (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) qui induisent les enzymes de métabolisation hépatique du médicament, induisent la glucuronisation de la lamotrigine et renforcent le métabolisme de la lamotrigine. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

Des événements affectant le système nerveux central ont été rapportés incluant sensations vertigineuses, ataxie, diplopie, vision floue et nausée suite à l'introduction de la lamotrigine chez des patients prenant de la carbamazépine. Ces événements se résolvent habituellement quand la dose de carbamazépine est réduite. Un effet similaire a été observé pendant une étude sur la lamotrigine et l'oxcarbazépine chez des volontaires sains adultes, mais la réduction de doses n'a pas été testée.

Des cas de diminution des taux de lamotrigine ont été rapportés dans la littérature lorsque la lamotrigine était donnée en association avec de l'oxcarbazépine. Cependant, dans une étude prospective chez des volontaires sains adultes prenant des doses de 200 mg de lamotrigine et de 1200 mg d'oxcarbazépine, l'oxcarbazépine n'a pas modifié le métabolisme de la lamotrigine et la lamotrigine n'a pas modifié le métabolisme de l'oxcarbazépine. Par conséquent, chez les patients recevant un traitement concomitant contenant de l'oxcarbazépine, il faut utiliser le schéma posologique de la lamotrigine en association sans le valproate et sans inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.2).

Dans une étude chez des volontaires sains, la coadministration de felbamate (1200 mg 2 fois par jour) avec de la lamotrigine (100 mg 2 fois par jour pendant 10 jours) n'a pas semblé avoir d'effets cliniques pertinents sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Sur la base d'analyse rétrospective des taux plasmatiques de patients ayant reçu de la lamotrigine à la fois avec et sans gabapentine, la gabapentine n'a pas semblé modifier la clairance apparente de la lamotrigine.

Les interactions potentielles entre le lévétiracétam et la lamotrigine ont été évaluées par l'examen des concentrations sériques des deux agents durant des essais cliniques contre placebo. Ces données indiquent que la lamotrigine n'influence pas la pharmacocinétique du lévétiracétam et que le lévétiracétam n'influence pas la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Le maintien de la lamotrigine dans les concentrations plasmatiques n'a pas été affecté par l'administration concomitante de prégabaline (200 mg, 3 fois par jour). Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique entre la lamotrigine et la prégabaline.

Le topiramate n'a conduit à aucune modification des concentrations plasmatiques de lamotrigine. L'administration de la lamotrigine a conduit à une augmentation de 15 % des concentrations en topiramate.

Dans un essai chez des patients épileptiques, la coadministration de zonisamide (200 à 400 mg/jour) et de lamotrigine (150 à 500 mg/jour) pendant 35 jours n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Bien que des modifications des concentrations plasmatiques d'autres AEs aient été rapportées, des études contrôlées n'ont révélé aucune preuve que la lamotrigine affecte les concentrations plasmatiques des AEs concomitants. Des preuves issues d'études *in vitro* indiquent que la lamotrigine ne déplace pas les autres AEs de leurs sites de liaison aux protéines.

### **Interactions impliquant d'autres agents psycho-actifs**

La pharmacocinétique du lithium après la prise de 2 g de gluconate de lithium anhydre deux fois par jour pendant six jours chez 20 sujets sains n'a pas été modifiée par la co administration de 100 mg/jour de lamotrigine.

Des doses orales multiples de bupropion n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de lamotrigine chez 12 sujets et n'ont donné qu'une légère augmentation de l'ASC du glucuroconjugé de la lamotrigine.

Dans une étude chez des volontaires adultes sains, 15 mg d'olanzapine a réduit l'ASC et la  $C_{max}$  de la lamotrigine de valeurs moyennes respectives de 24 % et 20 %. Un effet de cette ampleur n'a généralement pas de pertinence clinique attendue. La lamotrigine à 200 mg n'a pas affecté la pharmacocinétique de l'olanzapine.

Des doses orales multiples de lamotrigine de 400 mg par jour n'ont eu aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 2 mg de rispéridone chez 14 adultes volontaires sains. Suite à la co administration de 2 mg de rispéridone avec de la lamotrigine, 12 des 14 volontaires ont rapporté une somnolence contre 1 sur 20 quand la rispéridone a été donnée seule, et aucun quand la lamotrigine a été administrée seule.

Des expériences *in vitro* ont indiqué que la formation du métabolite primaire de la lamotrigine, le 2-N-glucuronide, a été inhibée de façon minimale par la co-incubation avec de l'amitriptyline, du bupropion, du clonazépam, de l'halopéridol ou du lorazépam. Ces expériences ont également suggéré qu'il est peu probable que le métabolisme de la lamotrigine ait été inhibé par la clozapine, la fluoxétine, la phénelzine, la rispéridone, la sertraline ou la trazodone. De plus, une étude du métabolisme du bufuralol utilisant des préparations de microsomes hépatiques humains a suggéré que la lamotrigine ne réduirait pas la clairance des médicaments majoritairement métabolisés par le cytochrome CYP2D6.

## **Interactions impliquant les contraceptifs hormonaux**

### *Effet des contraceptifs hormonaux sur la pharmacocinétique de la lamotrigine*

Dans une étude chez 16 femmes volontaires, l'administration de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel associés dans une pilule contraceptive orale a provoqué approximativement un doublement de la clairance orale de la lamotrigine, conduisant à des réductions moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  respectivement de 52 % et 39 %. Les concentrations sériques de la lamotrigine ont augmenté au cours de la semaine de traitement inactif (incluant « la semaine sans prise de pilule »), avec des concentrations avant la prise à la fin de la semaine de traitement inactif, en moyenne, environ 2 fois plus élevées que pendant le traitement associé (voir rubrique 4.4). Aucun ajustement selon les lignes directrices sur l'escalade de dose recommandée de la lamotrigine ne devrait être nécessaire pour la seule raison de l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais la dose d'entretien de la lamotrigine devra être augmentée ou diminuée dans la plupart des cas lors de l'instauration ou de l'arrêt de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.2).

### *Effet de la lamotrigine sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux*

Dans une étude chez 16 femmes volontaires, une dose de maintien de 300 mg de lamotrigine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la composante éthinylestradiol dans l'association d'une pilule contraceptive orale. Il a été observé une légère augmentation de la clairance orale de la composante lévonorgestrel, conduisant à des réductions moyennes de l'ASC et de la  $C_{max}$  respectivement de 19 % et 12 %. Les mesures des taux sériques de FSH, LH et d'oestradiol pendant l'étude ont indiqué quelques pertes de suppression de l'activité hormonale ovarienne chez quelques femmes, bien que la mesure de la progestérone sérique ait indiqué qu'il n'y a eu aucune preuve hormonale de l'ovulation chez aucun des 16 sujets. L'impact de la légère augmentation de la clairance du lévonorgestrel, et des modifications des taux sériques de FSH et de LH, sur l'activité ovulatoire ovarienne est inconnu (voir rubrique 4.4). Les effets des doses de lamotrigine autres que 300 mg/jour n'ont pas été étudiés et il n'y a pas eu d'études avec d'autres spécialités à base d'hormones féminines.

## **Interactions impliquant d'autres médicaments**

Dans une étude chez 10 hommes volontaires, la rifampicine a augmenté la clairance de la lamotrigine et diminué la demi-vie de la lamotrigine par induction des enzymes hépatiques responsables de la glucuronisation. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec la rifampicine, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

Dans une étude chez des volontaires sains, l'association lopinavir/ritonavir a diminué environ de moitié les concentrations plasmatiques de la lamotrigine, probablement par induction de la glucuronisation. Chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'association lopinavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Risque lié aux antiépileptiques en général**

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

Chez les enfants nés de mères traitées par AEs, le risque de malformations congénitales est augmenté d'un facteur 2 à 3 comparé à l'incidence attendue dans la population générale d'approximativement 3%. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont les fentes labiales, des malformations cardiovasculaires et des anomalies de fermeture du tube neural.

Un traitement par plusieurs AEs est associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie aussi la monothérapie doit être privilégiée à chaque fois que cela est possible.

### **Risque lié à la lamotrigine**

#### **Grossesse**

Des études épidémiologiques impliquant au total environ 2000 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie durant la grossesse ne peuvent exclure un risque accru de malformations congénitales. Un registre a rapporté une augmentation de l'incidence des fentes labio palatines. Les données d'autres registres n'ont pas confirmé ce résultat. 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**

Les données indiquent que la lamotrigine passe dans le lait maternel. Chez certains nourrissons allaités, les concentrations sériques de lamotrigine ont atteint des niveaux auxquels des effets pharmacologiques peuvent survenir.

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 une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

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

En raison de la variabilité de la réponse individuelle à tous les traitements par AE, les patients prenant Lamictal pour traiter leur épilepsie doivent consulter leur médecin sur les questions particulières liées à la conduite et l'épilepsie.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Deux études chez des volontaires ont montré que l'effet de la lamotrigine sur la coordination motrice visuelle fine, les mouvements oculaires, le balancement du corps et les effets sédatifs subjectifs ne sont pas différents par rapport au placebo.

Dans les essais cliniques avec la lamotrigine les événements indésirables à caractère neurologique tels que des sensations vertigineuses et une diplopie ont été rapportés. Par conséquent, les patients doivent voir dans quelle mesure le traitement par Lamictal les affecte avant de conduire ou d'utiliser une machine.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables ont été divisés en deux sections spécifiques une pour l'épilepsie et une pour les troubles bipolaires sur la base des données actuellement disponibles. Cependant, les deux sections doivent être consultées lorsque l'on considère le profil global de tolérance de la lamotrigine.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10000$ ), indéterminée (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

### **Epilepsie**

#### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Très rare : anomalies hématologiques incluant neutropénies, leucopénies, anémies, thrombopénies, pancytopenies, anémies aplasiques, agranulocytoses.

Indéterminée : adénopathie.

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

### **Affections du système immunitaire**

Très rare : syndrome d'hypersensibilité\*\* (incluant des symptômes comme fièvre, adénopathies, oedème de la face, anomalies hématologiques et hépatiques, coagulation intra-vasculaire disséminée, défaillance multiviscérale).

\*\*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.

### **Affections psychiatriques**

Fréquent : agressivité, irritabilité.

Très rare : confusion, hallucinations, tics.

### **Affections du système nerveux**

*Durant les essais cliniques en monothérapie:*

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : somnolence, sensations vertigineuses, tremblements, insomnie.

Peu fréquent : ataxie.

Rare : nystagmus.

*Durant d'autres essais cliniques:*

Très fréquent : somnolence, ataxie, sensations vertigineuses, céphalées.

Fréquent : nystagmus, tremblements, insomnie.

Très rare : agitation, instabilité, mouvements anormaux, aggravation de la maladie de Parkinson, syndrome extrapyramidal, choréoathétose, augmentation de la fréquence des crises.

Indéterminée : méningite aseptique.

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.

### **Affections oculaires**

*Durant les essais cliniques en monothérapie:*

Peu fréquent : diplopie, vision floue.

*Durant d'autres essais cliniques:*

Très fréquent : diplopie, vision floue.

Rare : conjonctivite.

### **Affections gastro-intestinales**

*Durant les essais cliniques en monothérapie:*

Fréquent : nausées, vomissements, diarrhée.

*Durant d'autres essais cliniques:*

Très fréquent : nausées, vomissements.

Fréquent : diarrhée.

### **Affections hépatobiliaires**

Très rare : insuffisance hépatique, dysfonctionnement hépatique, augmentations des valeurs des tests hépatiques.

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

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Très fréquent : éruptions cutanées.

Rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Très rare : nécrolyse épidermique toxique.

Dans des essais cliniques en double aveugle, en association chez des adultes, les éruptions cutanées sont survenues chez plus de 10% des patients traités par la lamotrigine et chez 5 % des patients sous placebo. Les éruptions cutanées ont provoqué l'arrêt du traitement chez 2 % des patients.

Les éruptions cutanées sont habituellement maculo-papuleuses, apparaissent généralement dans les huit semaines suivant l'instauration du traitement et se résolvent à l'arrêt de 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 \*\*).

### **Affections musculo squelettiques et systémiques**

Très rare : réactions type lupus.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

Fréquent : fatigue.

### **Troubles bipolaires**

Les effets indésirables ci-dessous doivent être considérés parallèlement à ceux observés dans l'épilepsie pour un profil de tolérance global de la lamotrigine.

### **Affections du système nerveux**

*Durant les essais cliniques dans les troubles bipolaires :*

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : agitation, somnolence, sensations vertigineuses.

### **Affections gastro-intestinales**

*Durant les essais cliniques dans les troubles bipolaires :*

Fréquent : sécheresse buccale.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

*Durant les essais cliniques dans les troubles bipolaires :*

Très fréquent : éruption cutanée.

Rare : syndrome de Stevens-Johnson.

Lorsque l'on prend en compte tous les essais cliniques avec la lamotrigine dans les troubles bipolaires (contrôlés et non contrôlés), les éruptions cutanées sont survenues chez 12 % des patients traités par la lamotrigine. Tandis que dans les essais cliniques contrôlés chez des patients bipolaires, les éruptions cutanées sont survenues chez 8 % des patients prenant de la lamotrigine et chez 6 % des patients prenant du placebo.

### **Affections musculo-squelettiques et systémiques**

*Durant les essais cliniques dans les troubles bipolaires :*

Fréquent : arthralgie.

### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

*Durant les essais cliniques dans les troubles bipolaires :*

Fréquent : douleur, douleur du dos.

## **4.9. Surdosage**

### **Signes et symptômes**

Des ingestions de doses massives excédant de 10 à 20 fois la dose thérapeutique maximale ont été rapportées. Le surdosage a conduit à des symptômes comprenant nystagmus, ataxie, trouble de la conscience et coma.

### **Traitement**

En cas de surdosage il convient d'hospitaliser les patients et de leur administrer le traitement adéquat. Un traitement visant à diminuer l'absorption devra être mis en place (charbon activé, laxatif ou lavage gastrique), si cela est indiqué. Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de l'hémodialyse comme traitement d'un surdosage. Chez six volontaires insuffisants rénaux, 20 % de la lamotrigine a été retiré de l'organisme pendant une session d'hémodialyse de 4 heures (voir rubrique 5.2).

## **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 µl/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 15mg/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 ( $\geq 50$  %) qui a été rapportée plus fréquemment chez les enfants de moins de 2 ans (26 %) comparée 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*

<b>'Proportion' de patients sans évènement à la semaine 76</b>						
	<b>Etude SCAB2003 Bipolaire I</b>			<b>Etude SCAB2006 Bipolaire I</b>		
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.

### **Métabolisme**

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 glucuronoconjugués 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 rubrique 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**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études sur la toxicité de reproduction et développementale chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène mais une réduction du poids foetal et un retard de l'ossification du squelette ont été observés, à des niveaux d'exposition inférieurs ou similaires à l'exposition clinique attendue. Etant donné que des niveaux d'exposition supérieurs ne peuvent être testés chez l'animal en raison de la sévérité de la toxicité maternelle, le potentiel tératogénique de la lamotrigine n'a pas été caractérisé au-delà de l'exposition clinique.

Chez les rats, une augmentation de la mortalité foetale et post-natale a été observée lorsque la lamotrigine a été administrée durant la phase tardive de la gestation et pendant la période post-natale précoce. Ces effets ont été observés à l'exposition clinique attendue.

Chez des rats juvéniles, un effet sur l'apprentissage dans le test du labyrinthe de Biel, un léger retard dans la séparation balano-préputiale et la perméabilité vaginale ainsi qu'une diminution de la prise de poids corporel post-natale chez les animaux F1 ont été observés à des expositions environ deux fois supérieures aux expositions thérapeutiques chez les adultes humains.

Les expériences animales n'ont pas révélé de baisse de la fertilité par la lamotrigine. La lamotrigine a réduit les taux d'acide folique foetal chez les rats. Un déficit en acide folique est connu pour être associé à un risque accru de malformations congénitales chez l'animal comme chez les humains.

La lamotrigine a provoqué une inhibition dose-dépendante du courant à l'extrémité des canaux hERG dans les cellules rénales embryonnaires humaines. La CI50 a été environ 9 fois supérieure à la concentration maximale sans effet thérapeutique. La lamotrigine n'a pas provoqué de prolongation de l'espace QT chez l'animal à des expositions allant jusqu'à 9 fois la concentration maximale sans effet thérapeutique. Dans un essai clinique, il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'espace QT chez des adultes volontaires sains (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carbonate de calcium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K30, saccharine sodique, stéarate de magnésium, arôme cassis.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium)

Boîte de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimés dispersibles ou à croquer.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**

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

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

- 394 743-8 ou 34009 394 743 8 0 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).
- 392 661-4 ou 34009 392 661 4 5 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).
- 338 986-6 ou 34009 338 986 6 3 : 30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).
- 394 744-4 ou 34009 394 744 4 1 : 42 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).
- 394 745-0 ou 34009 394 745 0 2 : 98 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).
- 394 746-7 ou 34009 394 746 7 0 : 196 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC-PVDC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

## CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

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

**NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire**

Emballage extérieur

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer**

Lamotrigine

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Lamotrigine ..... 100,00 mg

Pour un comprimé dispersible ou à croquer.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé dispersible ou à croquer.

Boîte de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimés dispersibles ou à croquer.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

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

Sans objet.

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

**Titulaire**

**LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**  
100, ROUTE DE VERSAILLES  
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

**Exploitant**

**LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**  
100, ROUTE DE VERSAILLES  
78163 MARLY-LE-ROI CEDEX

**Fabricant**

Sans objet.

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

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

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

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOUSOUES**

**NATURE/TYPE Plaquettes / Films**

Plaquettes thermoformées

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer

Lamotrigine

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

Titulaire

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

Exploitant

LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires**

Sans objet.

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

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DE LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.

## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer**

**Lamotrigine**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### Sommaire notice

##### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ?
3. Comment prendre LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ?
6. Informations supplémentaires.

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

##### Classe pharmacothérapeutique

Lamictal appartient au groupe de médicaments appelés *antiépileptiques*. Il est utilisé pour traiter 2 maladies - **l'épilepsie et les troubles bipolaires**.

##### Indications thérapeutiques

**Lamictal traite l'épilepsie** en bloquant les signaux du cerveau qui déclenchent les crises d'épilepsie (convulsions).

- Chez les adultes et les enfants âgés de 13 ans et plus, Lamictal peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments, pour traiter l'épilepsie. Lamictal peut également être utilisé avec d'autres médicaments pour traiter les crises survenant dans une maladie appelée syndrome de Lennox-Gastaut.
- Chez les enfants âgés de 2 à 12 ans, Lamictal peut être utilisé avec d'autres médicaments, pour traiter ces maladies. Il peut être utilisé seul pour traiter un type d'épilepsie appelé crises d'absences typiques.

**Lamictal traite également les troubles bipolaires.**

Les personnes ayant des troubles bipolaires (parfois appelée *maniaco-dépression*) ont des variations d'humeur extrêmes, avec des périodes maniaques (excitation ou euphorie) alternant avec des périodes de dépression (profonde tristesse ou désespoir). Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, Lamictal peut être utilisé seul ou avec d'autres médicaments, pour prévenir les périodes de dépression qui surviennent dans les troubles bipolaires. On ne sait pas encore comment Lamictal agit dans le cerveau pour avoir cet effet.

## 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

Sans objet.

### Contre-indications

**Ne prenez jamais LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer dans les cas suivants :**

- **si vous êtes allergique (hypersensible)** à la lamotrigine ou à l'un des autres composants contenus dans Lamictal (listés dans la rubrique 6).

Si vous êtes concerné :

**Parlez-en à votre médecin**, et ne prenez pas Lamictal.

### Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

**Faites attention avec LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

**Votre médecin doit être informé avant que vous ne preniez Lamictal :**

- **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 l'épilepsie,
- **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 ne vous convienne pas.

### **Informations importantes concernant des réactions potentiellement graves**

Un petit nombre de personnes prenant Lamictal présente une réaction allergique ou une réaction cutanée potentiellement grave, qui peut se transformer en problèmes plus graves si elle n'est pas traitée. Vous devez connaître les symptômes à surveiller pendant la prise de Lamictal.

**Lisez la description de ces symptômes figurant dans la rubrique 4 de la notice sous le titre « Réactions potentiellement graves : 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 :

**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. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

### **Si vous prenez Lamictal 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. 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 :

**Consultez un médecin dès que possible.**

**Lamictal 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*

##### **Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

**Si vous prenez, commencez à prendre ou avez pris récemment un autre médicament,** y compris un médicament à base de plantes ou obtenu sans ordonnance, **parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.**

Votre médecin doit savoir si vous prenez d'autres médicaments pour traiter votre épilepsie ou vos troubles psychiatriques. Ceci afin de s'assurer que vous prenez la dose correcte de Lamictal.

Ces médicaments incluent :

- **l'oxcarbazépine, le felbamate, la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate ou le zonisamide,** utilisés pour traiter **l'épilepsie,**
- **le lithium ou l'olanzapine,** utilisé pour traiter **des troubles psychiatriques,**
- **le bupropion,** utilisé pour traiter **des troubles psychiatriques,** ou pour **arrêter de fumer.**

**Prévenez votre médecin** si vous prenez l'un d'eux.

Certains médicaments peuvent interagir avec Lamictal ou peuvent augmenter la probabilité que certaines personnes en aient les effets indésirables. Ils incluent :

- **le valproate,** utilisé pour traiter **l'épilepsie et des troubles psychiatriques,**
- **la carbamazépine,** utilisée pour traiter **l'épilepsie et des troubles psychiatriques,**
- **la phénytoïne, la primidone ou le phénobarbital,** utilisés pour traiter **l'épilepsie,**
- **la rispéridone,** utilisée pour traiter **des troubles psychiatriques,**
- **la rifampicine,** qui est un **antibiotique,**
- une association de **lopinavir et de ritonavir,** utilisée pour traiter **l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),**
- **les contraceptifs hormonaux,** comme **la pilule** (*voir ci-dessous*).

**Prévenez votre médecin** si vous prenez, commencez à prendre ou arrêtez de prendre l'un d'entre eux.

##### **Les contraceptifs hormonaux (comme la pilule) peuvent perturber l'action de Lamictal.**

Votre médecin peut vous recommander d'utiliser un type particulier de contraceptif hormonal, ou une autre méthode de contraception, comme le préservatif, un diaphragme ou un stérilet. Si vous utilisez un contraceptif hormonal comme la pilule, votre médecin peut prélever des échantillons de votre sang pour contrôler le taux de Lamictal. Si vous prenez un contraceptif hormonal, ou si vous envisagez de commencer à en prendre :

**Parlez-en à votre médecin,** qui discutera avec vous des méthodes de contraception pouvant vous convenir.

Lamictal peut également perturber le mode d'action des contraceptifs hormonaux, bien qu'il soit peu probable qu'il en diminue leur efficacité. Si vous utilisez un contraceptif hormonal, et si vous remarquez tout changement dans votre cycle menstruel, comme un saignement ou de légères pertes vaginales sanglantes entre les règles :

**Parlez-en à votre médecin.** Ceux-ci peuvent être le signe que Lamictal perturbe le mode d'action de votre contraceptif.

#### *Interactions avec les aliments et les boissons*

Sans objet.

#### *Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives*

Sans objet.

#### *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 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, aussi vous pouvez avoir besoin d'effectuer des prises de sang et votre dose de Lamictal peut être ajustée.

**Parlez-en à votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pourriez l'être, ou si vous envisagez une grossesse. Vous ne devez pas arrêter le traitement sans en avoir parlé à votre médecin.** Cela est particulièrement important si vous avez une épilepsie.

**Parlez-en à votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter.** La substance active de Lamictal 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, et surveillera votre bébé au fur et à mesure si vous décidez de l'allaiter.

#### *Sportifs*

Sans objet.

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

##### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

Lamictal peut provoquer des sensations vertigineuses et une vision double.

**Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines à moins que vous ne soyez certain de ne pas être affecté.**

**Si vous avez une épilepsie, parlez à votre médecin de la conduite et de l'utilisation de machines.**

#### *Liste des excipients à effet notoire*

Sans objet.

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

#### *Instructions pour un bon usage*

Sans objet.

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

**Prenez toujours Lamictal comme indiqué par votre médecin.** En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

##### **Quelle quantité de Lamictal prendre**

Cela peut prendre un moment avant de trouver la meilleure dose de Lamictal pour vous. La dose que vous prendrez dépendra de:

- votre âge,
- si vous prenez Lamictal avec d'autres médicaments,
- si vous avez des problèmes de rein ou du foie.

Votre médecin vous prescrira pour commencer une dose faible, et augmentera progressivement la dose sur quelques semaines jusqu'à ce que vous atteigniez la dose qui marche sur vous (appelée dose efficace). **Ne prenez jamais plus de Lamictal que ce que votre médecin vous a indiqué.**

La dose habituelle efficace de Lamictal pour les adultes et les enfants de 13 ans et plus est entre 100 mg et 400 mg par jour.

Pour les enfants entre 2 et 12 ans, la dose efficace dépend de leur poids corporel - habituellement, cela se situe entre 1 mg et 15 mg par kilogramme de poids corporel de l'enfant, jusqu'à un maximum de 400 mg par jour.

Lamictal n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 2 ans.

##### **Comment prendre votre dose de Lamictal**

Prenez votre dose de Lamictal une ou deux fois par jour, selon les conseils de votre médecin. Il peut être pris avec ou sans nourriture.

- **Prenez toujours la dose complète** que votre médecin vous a prescrite. Ne prenez jamais une partie seulement d'un comprimé.

Votre médecin peut également vous conseiller de commencer ou d'arrêter d'autres médicaments, selon la maladie pour laquelle vous êtes traité et selon la façon dont vous répondez au traitement.

Lamictal comprimés dispersibles ou à croquer peut être soit avalé en entier avec un peu d'eau, soit croqué, soit mélangé avec de l'eau pour obtenir un médicament liquide :

#### **Pour croquer le comprimé :**

Vous pouvez avoir besoin de boire un peu d'eau en même temps pour aider le comprimé à se dissoudre dans la bouche. Puis buvez encore un peu d'eau pour vous assurer que tout le médicament a été avalé.

#### **Pour préparer un médicament liquide :**

- Mettez le comprimé dans un verre avec au moins suffisamment d'eau pour recouvrir le comprimé entier.
- Au choix mélangez pour dissoudre, ou attendez environ une minute, jusqu'à ce que le comprimé soit totalement dissout.
- Buvez tout le liquide.
- Ajoutez un peu plus d'eau dans le verre et buvez-la, pour vous assurer qu'il ne reste pas du médicament dans le verre.

#### *Symptômes et instructions en cas de surdosage*

**Si vous avez pris plus de LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer que vous n'auriez dû :**

**Contactez un médecin ou un pharmacien immédiatement.** Si possible, montrez leur la boîte de Lamictal.

Quelqu'un qui a pris trop de Lamictal peut avoir l'un de ces symptômes :

- mouvements rapides et incontrôlables des yeux (*nystagmus*),
- maladresse et manque de coordination, perturbant l'équilibre (*ataxie*),
- perte de connaissance ou coma.

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

**Si vous oubliez de prendre LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

**Ne prenez pas de comprimés supplémentaires ni de dose double** pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Demandez conseil à votre médecin sur comment recommencer à le prendre.** Il est important pour vous de le faire.

#### *Risque de syndrome de sevrage*

**N'arrêtez pas Lamictal sans un avis :**

Vous devez prendre Lamictal aussi longtemps que votre médecin le recommande. N'arrêtez pas tant que votre médecin ne vous le conseille pas.

**Si vous prenez Lamictal pour une épilepsie**

Pour arrêter de prendre Lamictal, **il est important que la dose soit réduite progressivement**, sur environ 2 semaines. Si vous arrêtez subitement de prendre Lamictal, votre épilepsie peut revenir ou s'aggraver.

**Si vous prenez Lamictal pour des troubles bipolaires**

Lamictal peut mettre du temps à agir, aussi il est peu probable que vous vous sentiez mieux tout de suite. Si vous arrêtez de prendre Lamictal, votre dose n'aura pas besoin d'être réduite progressivement. Mais si vous voulez arrêter de prendre Lamictal, vous devez toujours en parler en premier à votre médecin.

## **4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?**

#### *Description des effets indésirables*

Comme tous les médicaments, LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

**Réactions potentiellement graves : demandez immédiatement l'aide d'un médecin.**

Un petit nombre de personnes prenant Lamictal présente une réaction allergique ou une réaction cutanée potentiellement grave, 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, particulièrement si vous commencez par une dose trop élevée ou si votre dose est augmentée trop vite, ou si vous prenez Lamictal 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 grave 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*),
- **une irritation de la bouche ou des yeux**,
- **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).

Dans beaucoup de cas, ces symptômes seront les signes d'effets indésirables moins graves. **Mais vous devez être conscient qu'ils sont potentiellement graves** 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.

### Effets indésirables très fréquents

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

- maux de tête,
- sensations de vertiges,
- envie de dormir,
- maladresse et manque de coordination (*ataxie*),
- vision double ou vision floue,
- nausées ou vomissements,
- éruption cutanée.

### Effets indésirables fréquents

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

- agressivité ou irritabilité,
- mouvements rapides et incontrôlables des yeux (*nystagmus*),
- frissons ou tremblements,
- insomnie,
- diarrhée,
- bouche sèche,
- sensation de fatigue,
- douleur du dos ou des articulations, ou ailleurs.

### Effets indésirables rares

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

- démangeaison des yeux, accompagnée d'écoulement et de croûtes sur les paupières (*conjonctivite*),
- une réaction cutanée grave (*syndrome de Stevens-Johnson*) : voir également les informations au début de la rubrique 4.

### Effets indésirables très rares

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

- hallucinations ('voir' ou 'entendre' des choses qui ne sont pas réellement là),
- confusion ou agitation,
- 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,
- une réaction cutanée grave (*nécrolyse épidermique toxique*) : voir également les informations au début de la rubrique 4,
- chez les personnes ayant déjà une épilepsie, les crises peuvent survenir plus souvent,

- modifications de la fonction du foie, qui peuvent s'exprimer dans des tests sanguins, ou insuffisance hépatique,
- modifications qui peuvent s'exprimer dans des tests sanguins - 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 appelée *anémie aplasique*,
- un trouble grave de la coagulation, qui peut provoquer de façon inattendue des saignements ou des bleus (*coagulation intravasculaire disséminée*),
- une température élevée (*fièvre*),
- gonflement autour du visage (*oedème*), ou des ganglions gonflés au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne (*adénopathie*),
- chez les personnes ayant une maladie de Parkinson, une aggravation des symptômes.

#### Autres effets indésirables

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

- 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*).

#### Si vous avez des effets indésirables

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant graves ou gênants, **veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien**.

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

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### *Date de péremption*

Ne pas utiliser Lamictal 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

#### *Conditions de conservation*

Lamictal ne requiert aucune condition particulière de conservation.

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

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

#### *Liste complète des substances actives et des excipients*

#### Que contient LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer ?

##### **La substance active est :**

Lamotrigine ..... 100,00 mg

Pour un comprimé dispersible ou à croquer.

##### **Les autres composants sont :**

Carbonate de calcium, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), povidone K30, saccharine sodique, stéarate de magnésium, arôme cassis.

#### *Forme pharmaceutique et contenu*

#### **Qu'est ce que LAMICTAL 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer et contenu de l'emballage extérieur ?**

Les comprimés dispersibles ou à croquer de Lamictal sont blancs à blanchâtres, et peuvent être légèrement marbrés. Ils sentent le cassis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Les comprimés dispersibles ou à croquer de Lamictal 100 mg sont carrés avec les angles arrondis. Ils sont marqués « GSCL7 » sur une face ; et « 100 » sur l'autre. Chaque boîte contient des plaquettes de 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 ou 200 comprimés.

#### *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

#### **Exploitant**

#### **LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE**

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

#### **Fabricant**

#### **GLAXO WELLCOME OPERATIONS**

PRIORY STREET  
WARE  
HERTFORDSHIRE SG12 ODJ  
ROYAUME UNI

ou

#### **GLAXOSMITHKLINE PHARMACEUTICALS SA**

Ul. GRUNWALDZKA 189  
60-322 POZNAN  
POLOGNE

ou

#### **GLAXO WELLCOME GMBH & CO. KG**

INDUSTRIESTRASSE 32-36  
23843 BAD OLDESLOE  
ALLEMAGNE

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

#### **Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :**

Conformément à la réglementation en vigueur.

#### *Date d'approbation de la notice*

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.**

#### *AMM sous circonstances exceptionnelles*

Sans objet.

#### *Informations Internet*

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

*Informations réservées aux professionnels de santé*

Sans objet.

*Autres*

Sans objet.