

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Non modifié

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Non modifié

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Non modifié

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
Monothérapie :	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.
Traitement en association AVEC le valproate (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.
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (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.
Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (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
Monothérapie des absences typiques :	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 - 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 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
Traitement en association AVEC le valproate (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.
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (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

Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (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)*
Monothérapie avec la lamotrigine OU en association SANS valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (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
Traitement en association AVEC le valproate (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.
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine - 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 lamotrigine 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*
Arrêt du valproate (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)
Arrêt des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine - (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
Arrêt des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (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), il est recommandé de continuer avec la posologie et de l'adapter en fonction de la réponse clinique.				

*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
Ajout du valproate (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)	

Ajout d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine chez les patients NE prenant PAS de valproate (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

Ajout des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) :

Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation sont ajoutés.	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 de lamotrigine 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^{ème} 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^{ème} 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^{ère} 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.

Utilisation avec l'association atazanavir/ritonavir

Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association atazanavir/ritonavir.

Chez les patients recevant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association atazanavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si atazanavir/ritonavir est arrêté. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association atazanavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec l'association lopinavir/ritonavir

Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association lopinavir/ritonavir.

Chez les patients recevant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association lopinavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si lopinavir/ritonavir est arrêté. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association lopinavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

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

Non modifié

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eruption cutanée

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

Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine ont également été rapportées. Cela inclut des éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson 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. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique sous lamotrigine, le traitement avec de la lamotrigine ne devra jamais être repris chez ce patient.

L'éruption cutanée a également été rapportée dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face, anomalies hématologiques et hépatiques et méningite aseptique (voir rubrique 4.8). Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent le patient doit alors être immédiatement examiné et Lamictal interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

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

Aggravation clinique et risque suicidaire

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des AEs dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des AEs a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires.

Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour la lamotrigine.

Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et à leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées 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 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 éthinyloestradiol/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 glucuroconjugué est à prévoir et des précautions d'emploi doivent donc être prises pour le traitement de ces patients.

Patients prenant d'autres spécialités contenant de la lamotrigine

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

Développement chez les enfants

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

Précautions relatives à l'épilepsie

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

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

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

Les crises myocloniques peuvent être aggravées par la lamotrigine.

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

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

Précautions relatives aux troubles bipolaires

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

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

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

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

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

*Pour le schéma posologique (voir rubrique 4.2)

** 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 co-administration 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 ont donné qu'une légère augmentation de l'ASC du glucuroconjugué 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 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.

Dans une étude de 18 patients adultes atteints de trouble bipolaire I, recevant un traitement d'entretien de lamotrigine (100 - 400 mg/jour), des doses d'aripiprazole ont été augmentées de 10 mg/jour pour atteindre 30 mg/jour sur une période de 7 jours et poursuivies pendant 7 jours en une prise. Une réduction moyenne d'environ 10 % de la C_{max} et de l'ASC de la lamotrigine a été observée. Un effet de cette ampleur ne devrait pas avoir de conséquence clinique.

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 éthinyloestradiol 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'œstradiol 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).

Dans une étude chez des volontaires sains adultes, l'association atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrée pendant 9 jours, a réduit l'ASC et la C_{max} plasmatiques de la lamotrigine (dose unique de 100 mg) en moyenne de 32 % et 6 %, respectivement.

Chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'association atazanavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

Des données *in vitro* montrent que la lamotrigine, mais pas le métabolite 2-N-glucuronide, est un inhibiteur du transporteur des cations organiques 2 (TCO2) à des concentrations potentiellement cliniquement significatives. Ces données démontrent que la lamotrigine est un inhibiteur *in vitro* du TCO2 plus puissant que la cimétidine, avec des valeurs de CI_{50} de 53,8 μ M et 186 μ M, respectivement. La co-administration de la lamotrigine avec des médicaments excrétés par les reins qui sont des substrats du TCO2 (par exemple, la metformine, la gabapentine et la varénciline) peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments.

La signification clinique n'a pas été clairement définie, toutefois une attention particulière devra être portée aux patients recevant de telles associations.

4.6. Grossesse et allaitement

Non modifié

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

Non modifié

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables pour les indications d'épilepsie et de troubles bipolaires sont basés sur les données actuellement disponibles. Le tableau ci-dessous doit être consulté lorsque l'on considère le profil global de tolérance de la lamotrigine.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques en monothérapie pour l'épilepsie (identifiés par une croix †), lors des essais cliniques pour les troubles bipolaires (identifiés par le symbole §) et au cours d'autres essais cliniques sont listés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur incidence dans les essais cliniques.

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

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

Description des effets indésirables sélectionnés :

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

² Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face et anomalies hématologiques et hépatiques. Le syndrome d'expression clinique variable peut, rarement, conduire à une coagulation intra vasculaire disséminée et à une défaillance multiviscérale.

Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente.

Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit alors être immédiatement examiné et Lamictal interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

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

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

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

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

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

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

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

Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques (voir Affections du système immunitaire²).

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

4.9. Surdosage

Non modifié

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Non modifié

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Non modifié

5.3. Données de sécurité préclinique

Non modifié

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Non modifié

6.2. Incompatibilités

Non modifié

6.3. Durée de conservation

Non modifié

6.4. Précautions particulières de conservation

Non modifié

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Non modifié

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Non modifié

11. DOSIMETRIE

Non modifié

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Non modifié

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

ANNEXE IIIA
ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Non modifié

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Non modifié

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Non modifié

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Non modifié

8. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Non modifié

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

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

13. NUMERO DE LOT

Non modifié

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Non modifié

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Non modifié

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Non modifié

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

Non modifié

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Non modifié

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. AUTRES

Non modifié

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Non modifié

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

Non modifié

2. MODE D'ADMINISTRATION

Non modifié

3. DATE DE PEREMPTION

Non modifié

4. NUMERO DE LOT

Non modifié

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Non modifié

6. AUTRES

Non modifié

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Non modifié

Encadré

Non modifié

Sommaire notice

Non modifié

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

Classe pharmacothérapeutique

Non modifié

Indications thérapeutiques

Non modifié.

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

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Non modifié

Contre-indications

Non modifié

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

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

Si vous êtes concerné :

→ **Parlez-en à votre médecin**, il pourrait décider de diminuer la dose ou que Lamictal ne vous convienne pas.

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

Un petit nombre de personnes prenant Lamictal présente une réaction allergique ou une réaction cutanée pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, qui peut se transformer en problèmes plus graves si elle n'est pas traitée. 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 pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital: demandez immédiatement l'aide d'un médecin. ».**

Pensées autodestructrices ou suicidaires

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

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

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

Si vous avez des pensées ou des sentiments angoissants, ou si vous remarquez que vous vous sentez plus mal ou que vous développez de nouveaux symptômes alors que vous prenez Lamictal :

→ **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

Non modifié

Interactions avec les aliments et les boissons

Non modifié.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Non modifié

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Non modifié

Sportifs

Non modifié.

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

Non modifié.

Liste des excipients à effet notoire

Non modifié

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

Instructions pour un bon usage

Non modifié

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 une dose d'entretien maximale de 200 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 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

Non modifié

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

Non modifié

Risque de syndrome de sevrage

Non modifié

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, 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 pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital: demandez immédiatement l'aide d'un médecin.

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

Ces symptômes ont plus de probabilité de survenir pendant les premiers mois de traitement par Lamictal, 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 pouvant mettre en jeu le pronostic vital comme une éruption cutanée étendue accompagnée de cloques et d'une desquamation, particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales (*syndrome de Stevens-Johnson*), desquamation étendue (plus de 30 % de la surface corporelle - *nécrolyse épidermique toxique*),
- **ulcères de la bouche, de la gorge, du nez ou des organes génitaux**,
- **une irritation de la bouche ou des yeux rouges ou enflés** (*conjonctivites*),
- **une température élevée** (*fièvre*), des symptômes pseudo grippaux ou une somnolence,
- **un gonflement autour du visage**, ou **des ganglions gonflés** au niveau du cou, de l'aisselle ou de l'aîne,
- **des bleus ou des saignements inattendus**, ou les doigts qui deviennent bleus,
- **une gorge douloureuse**, ou plus d'infections que d'habitude (*comme des rhumes*).

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

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

Effets indésirables très fréquents

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

- maux de tête,
- 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 mettant en jeu le pronostic vital (*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 mettant en jeu le pronostic vital (*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 (*œdème*), 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*). Ces symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement cependant s'ils continuent ou s'aggravent, **contactez votre médecin**.
- Des troubles osseux, incluant l'ostéopénie, l'ostéoporose (*amincissement des os*) et les fractures ont été rapportés. Faites le point avec votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes en cours de traitement antiépileptiques à long terme, ou si vous avez des antécédents d'ostéoporose, ou en cas de prise de stéroïdes

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 ?

Non modifié

<i>Date de péremption</i>

Non modifié

<i>Conditions de conservation</i>

Non modifié

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

Non modifié

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Non modifié

Forme pharmaceutique et contenu

Non modifié

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

Titulaire

Non modifié

Exploitant

Non modifié

Fabricant

Non modifié

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

Non modifié

Date d'approbation de la notice

Non modifié

AMM sous circonstances exceptionnelles

Non modifié

Informations Internet

Non modifié

Informations réservées aux professionnels de santé

Non modifié

Autres

Non modifié