

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

LAMICTAL[®] 2 mg
Comprimé dispersible
LAMICTAL[®] 5 mg
LAMICTAL[®] 25 mg
LAMICTAL[®] 50 mg
LAMICTAL[®] 100 mg
LAMICTAL[®] 200 mg
Lamotrigine
Comprimé dispersible ou à croquer

COMPOSITION :

Comprimé dispersible à 2 mg - 5 mg - 25 mg - 50 mg - 100 mg - 200 mg :

Lamotrigine (DCI) : 2 mg - 5 mg - 25 mg - 50 mg - 100 mg - 200 mg par comprimé.

Excipients : carbonate de calcium, hydroxypropylcellulose, silicate d'aluminium et de magnésium, carboxyméthylamidon sodique, povidone K30, saccharine sodique, arôme cassis (butyrate d'éthyle, citrate d'éthyle, triacétine, propylèneglycol, hexenol, alcool benzylique, jasmone, parahydroxybenzylacétone, maltol, méthanol, aldéhyde acétique, vanilline, parahydroxyphénylbutanone, huile essentielle de clou de girofle, acide acétique, sulfure de méthyle, maltodextrine), stéarate de magnésium.

FORMES PHARMACEUTIQUES :

Lamictal[®] 2 mg : comprimé dispersible.

Lamictal[®] 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg: comprimé dispersible ou à croquer.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

Chez l'adulte et enfant de plus de 12 ans :

- Soit en monothérapie,
- soit en association à un autre traitement antiépileptique :
 - o Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques ; syndrome de Lennox-Gastaut.
 - o Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans :

- En association à un autre traitement antiépileptique quand celui-ci est insuffisamment efficace :
 - o Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques ; syndrome de Lennox-Gastaut.
 - o Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Posologie et mode d'administration :

À dissoudre dans de l'eau.

Il est également possible de mâcher le comprimé ou de l'avaler avec un peu d'eau. Cependant, chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé est à dissoudre dans l'eau en raison du risque de fausse-route.

Dans tous les cas la posologie initiale recommandée ne devra pas être dépassée et l'augmentation progressive de la posologie devra être respectée, en raison du risque d'éruption cutanée (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Si une dose calculée de lamotrigine (pour une utilisation chez les enfants ou les insuffisants hépatiques) ne correspond pas à un nombre entier de comprimé(s), arrondir au nombre inférieur des comprimés.

Lors du passage d'une polythérapie antiépileptique à une monothérapie par lamotrigine ou lors de l'association d'autres antiépileptiques au traitement en cours contenant de la lamotrigine, il faut tenir compte du fait que les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine peuvent être modifiés (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Réintroduction d'un traitement par la lamotrigine :

Le risque de réactions cutanées graves est associé à des doses initiales de lamotrigine trop élevées et/ou à une escalade de dose trop rapide (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Il est recommandé de ne pas recommencer de traitement par la lamotrigine si celui-ci a été interrompu du fait d'une éruption cutanée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient excède largement le risque.

Si une réintroduction d'un traitement par la lamotrigine est envisagée après une interruption de celui-ci pour quelque raison que ce soit, il faudra bien évaluer la nécessité d'une augmentation progressive des doses jusqu'à la dose d'entretien.

Plus l'interruption de la lamotrigine sera longue (3 jours en monothérapie, 5 jours lorsque la lamotrigine est associée à un inducteur enzymatique, ou 15 jours lorsque la lamotrigine est associée à un inhibiteur enzymatique), plus il faudra envisager une réintroduction progressive en respectant le schéma posologique d'instauration de traitement.

Adultes et enfants de plus de 12 ans :

En complément d'un traitement anticomitial antérieur :

A) Chez les patients ne recevant pas de valproate de sodium :

- *En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone :*
 - o Posologie initiale de lamotrigine :
Elle est de :
 - 50 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,
 - 100 mg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes.
 - o Posologie d'entretien habituelle :
Elle est de 200 à 500 mg par jour en deux prises.
Elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.
 - o Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 700 mg n'ont pas été étudiées.
- *En association avec d'autres antiépileptiques :*
 - o On utilisera le schéma posologique recommandé chez les patients recevant du valproate de sodium.

B) Chez les patients recevant du valproate de sodium :

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

- o Posologie initiale de lamotrigine :
Elle est limitée à 25 mg un jour sur 2, en une prise, pendant les deux premières semaines, elle est ensuite limitée à 25 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes.
- o Posologie d'entretien habituelle :
Elle est de 100 à 200 mg par jour, répartis en une ou deux prises,
Elle sera atteinte par paliers de 25 à 50 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

En monothérapie :

- o Posologie initiale de lamotrigine :
Elle est de :
 - 25 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,
 - 50 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes.
- o Posologie d'entretien habituelle :
Elle est de 100 à 200 mg par jour en une à deux prises.
Elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.
- o Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 500 mg n'ont pas été étudiées.

Passage d'une polythérapie à une monothérapie de lamotrigine :

Il est recommandé de procéder à un sevrage très progressif du ou des antiépileptique(s) associé(s) et d'adapter les doses de lamotrigine en fonction de l'état clinique du patient.

De plus, il convient de tenir compte des interactions éventuelles (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans :

		Semaines 1 et 2	Semaines 3 et 4	Posologie d'entretien
En monothérapie		25 mg/jour en 1 prise	50 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises. Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.
Sans valproate de sodium	en association avec : <ul style="list-style-type: none">• phénytoïne• carbamazépine• phénobarbital• primidone	50 mg/jour en 1 prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises. Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.
	en association avec d'autres antiépileptiques	25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises. Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.
Avec valproate de sodium (cf <u>Mises en garde</u>)		25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises. Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.

Enfant de 2 à 12 ans :

La posologie dépend du poids de l'enfant et sera adaptée à sa croissance.

A) Chez les enfants ne recevant pas de valproate de sodium :

- *En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone :*

- o Posologie initiale de Lamictal® :

Elle est de :

- 0,6 mg/kg de poids corporel par jour, en 2 prises, pendant les deux premières semaines,
- 1,2 mg/kg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes.

- o Posologie d'entretien habituelle :

Elle est de 5 à 15 mg/kg par jour, en deux prises, sans dépasser 400 mg par jour,

Elle sera atteinte par paliers de 1,2 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- *En association avec d'autres antiépileptiques :*

On utilisera le schéma posologique recommandé chez les enfants recevant du valproate de sodium.

B) Chez les enfants recevant du valproate de sodium :

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 1 et 2 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 2 mg, 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 1 mg, alors Lamictal® n'est pas indiqué.

○ Posologie initiale de Lamictal® :

Elle est limitée à 0,15 mg/kg de poids corporel par jour, en une prise, pendant les deux premières semaines ;

la posologie est ensuite limitée à 0,3 mg/kg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes.

○ Posologie d'entretien habituelle :

Elle est de 1 à 5 mg/kg par jour, répartis en une ou deux prises, sans dépasser 200 mg par jour.

Elle sera atteinte par paliers de 0,3 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'enfant de 2 à 12 ans :

		Semaines 1 et 2	Semaines 3 et 4	Posologie d'entretien
Sans valproate de sodium	en association avec : • phénytoïne • carbamazépine • phénobarbital • primidone	0,6 mg/kg par jour en 2 prises	1,2 mg/kg par jour en 2 prises	5 à 15 mg/kg par jour en 2 prises, sans dépasser 400 mg par jour. Paliers de 1,2 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.
	en association avec d'autres antiépileptiques	0,15 mg/kg(*) par jour en 1 prise	0,3 mg/kg(*) par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.
Avec valproate de sodium (cf <u>Mises en garde</u>)		0,15 mg/kg(*) par jour en 1 prise	0,3 mg/kg(*) par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,3 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.

(*) - Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 1 mg, alors Lamictal® n'est pas indiqué.

- Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 1 et 2 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 2 mg, 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Sujets âgés (de plus de 65 ans) :

La pharmacocinétique de la lamotrigine a été étudiée dans cette population et ne diffère pas significativement de celle de la population de moins de 65 ans (cf Propriétés pharmacocinétiques).

Cependant, il est recommandé d'utiliser la lamotrigine avec précaution dans cette population.

Insuffisants hépatiques :

Les posologies (initiale, augmentation progressive et entretien) doivent généralement être réduites d'environ 50 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child et Pugh grade B) et d'environ 75 % chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child et Pugh grade C).

Cependant, les posologies utilisées lors de l'augmentation progressive des doses et la posologie d'entretien peuvent être ajustées en fonction de la réponse clinique du patient.

Femmes sous contraception hormonale :

Un doublement de la clairance de la lamotrigine a été observé avec une association éthinylestradiol / lévonorgestrel (30 µg/150 µg). Une surveillance clinique est nécessaire lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt. Une adaptation de la posologie de la lamotrigine peut être nécessaire selon la réponse clinique individuelle (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Coût pour 1 comprimé dosé à : 2 mg : 0,20 € ; 5 mg : 0,24 € ; 25 mg : 0,41 € ; 50mg : 0,66 € ; 100 mg : 1,16 € ; 200 mg : 2,02 €

Contre-indications :

- Antécédents d'hypersensibilité à la lamotrigine ou à l'un des composants de la spécialité.
- Enfants de moins de 2 ans en l'absence de données suffisantes dans cette classe d'âge.
- Allaitement.
- En association avec le millepertuis.

Ce médicament est généralement déconseillé dans l'insuffisance hépatique sévère.

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

La lamotrigine peut aggraver certaines formes rares de crises myocloniques.

L'introduction d'un médicament antiépileptique peut, rarement, être suivie d'une recrudescence des crises ou de l'apparition d'un nouveau type de crise chez le patient, et ce indépendamment des fluctuations spontanées observées dans certaines maladies épileptiques. En ce qui concerne la lamotrigine, les causes de ces aggravations peuvent être une modification du traitement antiépileptique concomitant ou une interaction pharmacocinétique avec celui-ci, une toxicité ou un surdosage. Il peut ne pas y avoir d'autre explication qu'une réaction paradoxale.

Ce médicament ne doit pas être pris par les patients présentant une rare malabsorption du glucose / galactose.

Monothérapie de première intention :

Du fait de la nécessité d'augmentation très progressive de la dose administrée, il faut prendre en compte le fait que la dose efficace ne sera pas atteinte avant la cinquième semaine de traitement.

Modalités d'arrêt du traitement :

Comme pour tous les autres médicaments antiépileptiques, l'arrêt brutal du traitement par la lamotrigine peut entraîner une recrudescence des crises d'épilepsie.

Pour éviter ce risque et à moins qu'un problème de tolérance (éruption cutanée sévère par exemple) n'oblige à l'arrêt immédiat du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie de la lamotrigine sur une période de deux semaines. Selon les cas, un traitement transitoire par un antiépileptique à effet rapide peut s'avérer nécessaire.

Risque cutané :

- Des éruptions cutanées ont été signalées lors de traitements par la lamotrigine. Elles surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement.

Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des effets cutanés parfois graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique) ont été rapportés (cf Effets indésirables).

Chez l'adulte, le risque d'éruption cutanée grave est de 1 pour 1 000.

Ce risque est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte : au cours des études cliniques dans l'épilepsie, l'incidence des éruptions ayant conduit à une hospitalisation est de l'ordre de 1 pour 300 à 1 pour 100. C'est pourquoi, chez l'enfant de 2 à 12 ans, ce traitement est réservé aux formes sévères des épilepsies partielles ou généralisées, réfractaires aux thérapeutiques antiépileptiques habituelles.

En cas de survenue d'une éruption cutanée, il est indispensable de procéder immédiatement à son évaluation et à l'arrêt du traitement par la lamotrigine, sauf si l'éruption observée est imputée de façon formelle à une autre cause, non médicamenteuse.

- Facteurs de risques :

Selon les données actuelles, il existe une forte corrélation entre le risque de survenue d'une éruption cutanée et :

- o une posologie initiale trop élevée,
- o une augmentation trop rapide de la posologie,
- o l'association au valproate ou divalproate de sodium ou valpromide qui doublent la demi-vie de la lamotrigine (cf Posologie et mode d'administration).

Une prudence est également requise chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions cutanées liées à l'utilisation d'autres médicaments antiépileptiques. En effet, des données suggèrent une

augmentation du taux d'éruptions cutanées bénignes de la lamotrigine, chez les patients ayant ce type d'antécédents.

L'ASSOCIATION AU VALPROATE OU DIVALPROATE DE SODIUM OU VALPROMIDE DOIT ÊTRE ÉVITÉE. ELLE SERA RÉSERVÉE AUX SITUATIONS CLINIQUES QUI L'IMPOSENT, LORSQUE LE BÉNÉFICE ATTENDU L'EMPORTE SUR LE RISQUE.

- Quelle que soit la nature du médicament associé, il est recommandé dans tous les cas :
 - o d'utiliser la lamotrigine avec précaution en cas d'antécédents de toxidermie aux autres anticonvulsivants,
 - o de respecter les posologies initiales,
 - o de procéder à une augmentation progressive en respectant les paliers définis pour l'adaptation des doses (cf Posologie et mode d'administration),
 - o de renforcer la surveillance cutanée,
 - o de surveiller attentivement les patients pendant les 8 premières semaines de traitement,
 - o de ne pas réintroduire un traitement par la lamotrigine si celui-ci a été précédemment interrompu du fait d'une éruption cutanée à moins que l'évaluation du rapport bénéfice/risque soit clairement favorable pour le patient,
 - o de prévenir les patients et leurs familles sur les risques cutanés associés au traitement par lamotrigine et l'importance de consulter en urgence un médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou de signe de réaction allergique.

Réactions d'hypersensibilité :

- Des réactions d'hypersensibilité : fièvre, éruption cutanée (parfois sévère avec syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), atteinte hépatique, altération de la fonction rénale, atteinte hématologique, adénopathies, œdèmes de la face, conjonctivites ont été rapportées.
- Ce syndrome d'hypersensibilité générale d'expression clinique variable peut conduire, dans de rares cas, à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et à une défaillance multiviscérale.
- Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (fièvre et adénopathies, conjonctivite) peuvent être annonciatrices d'une éruption cutanée sévère alors que les premiers symptômes cutanés ne sont pas encore observés.
- Devant un patient présentant un signe précoce évocateur d'hypersensibilité, il est recommandé de :
 - o l'évaluer cliniquement,
 - o interrompre immédiatement le traitement si aucune autre étiologie ne peut être établie,
 - o pratiquer une numération formule sanguine et un bilan hépatique.

Folates :

La lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase et pourrait interférer avec le métabolisme des folates. Toutefois, les données de surveillance du traitement par la lamotrigine pendant une année n'ont pas montré de baisse des taux sanguins de folates ni de signes hématologiques d'anémie par carence folique en rapport avec le traitement. D'autre part, aucune modification de la concentration globulaire en folates n'a été observée chez des patients traités sur une période allant jusqu'à 5 ans (cf Grossesse et allaitement).

Insuffisants rénaux :

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

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine :

Un doublement de la clairance de la lamotrigine a été observé avec une association éthinylestradiol / lévonorgestrel (30 µg/150 µg) (cf Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). En conséquence, il est déconseillé d'initier une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine (cf Associations déconseillées). Par ailleurs, il conviendra d'exercer une surveillance clinique appropriée des femmes sous lamotrigine commençant ou arrêtant une contraception orale (cf Associations faisant l'objet de précautions d'emploi). Des ajustements de posologie de lamotrigine pourront être nécessaire et seront adaptés selon la réponse clinique individuelle. En revanche, aucun ajustement spécifique du schéma d'escalade de dose de la lamotrigine n'est nécessaire sur la seule base de l'utilisation des contraceptifs hormonaux lors de la mise en route d'un traitement par la lamotrigine chez une femme déjà sous contraception hormonale.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Association contre-indiquée :

+ **Millepertuis** : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Associations déconseillées :

+ **Acide valproïque** (valproate ou divalproate de sodium et par extrapolation valpromide) :

Risque majoré de réactions cutanées graves (syndrome de Lyell).

Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium).

Si l'association s'avère nécessaire, surveillance clinique étroite.

+ **Contraceptifs oraux (pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine) :**

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Éviter de mettre en route une contraception orale pendant cette période.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

+ **Carbamazépine** :

Risque d'augmentation des effets neurologiques (vertiges, ataxie, diplopie) de la carbamazépine lors de l'introduction de la lamotrigine.

Surveillance clinique et réduction éventuelle de la posologie de la carbamazépine.

+ **Contraceptifs oraux (en dehors de la période d'ajustement posologique de la lamotrigine) :**

Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.

Interactions des autres antiépileptiques sur la lamotrigine :

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (tels que phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine) augmentent le métabolisme de la lamotrigine.

Interactions de la lamotrigine :

- *Sur le métabolisme des autres antiépileptiques :*

Bien que des variations isolées des concentrations plasmatiques d'autres antiépileptiques aient été parfois signalées, des études contrôlées ont montré que la lamotrigine ne modifiait pas les concentrations des autres antiépileptiques administrés simultanément.

- *Sur le métabolisme des estroprogestatifs :*

En l'état actuel des données, il ne semble pas exister d'action de la lamotrigine sur les contraceptifs oraux. Cependant, toute perturbation du cycle menstruel en cours de traitement devra être signalée au médecin.

Grossesse et allaitement :

Grossesse:

- **Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :**

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 % environ) de la population générale ; bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement évaluée.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Par ailleurs, l'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner une aggravation de la maladie préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

- **Risque lié à la lamotrigine :**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Les données issues du suivi prospectif de plus de 2 000 grossesses exposées à la lamotrigine au premier trimestre ne montrent pas d'augmentation du risque de malformations par rapport à la population générale.

Compte tenu de ces données :

L'utilisation de la lamotrigine est possible pendant la grossesse.

Si une grossesse est envisagée, elle est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement, cependant un traitement antiépileptique efficace ne doit pas être interrompu, l'aggravation de la maladie étant préjudiciable à la fois à la mère et au fœtus.

Bien qu'une prévention par l'acide folique des anomalies de fermeture du tube neural soit préconisée quatre semaines avant la conception et huit semaines après celle-ci chez les femmes épileptiques enceintes traitées par certains médicaments antiépileptiques, aucun effet sur les folates n'a été observé chez des patients traités au long cours par la lamotrigine.

Une diminution des concentrations plasmatiques, voire de l'efficacité de la lamotrigine ont été observés au cours de la grossesse avec un retour à la normale dans le premier mois post-partum. Une surveillance clinique est donc recommandée dès le début de la grossesse et en post-partum. En cas d'augmentation posologique en cours de grossesse, une adaptation de celle-ci est souhaitable le mois qui suit l'accouchement.

Allaitement :

La lamotrigine passe dans le lait maternel et peut exposer le nouveau-né, compte tenu de son poids, à des doses importantes de lamotrigine. Les effets indésirables de la molécule imposent de ne pas prendre un tel risque. L'allaitement est contre-indiqué.

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

L'attention est attirée sur une inaptitude possible à conduire des véhicules ou à utiliser des machines résultant soit d'une maladie épileptique non contrôlée, soit d'effets indésirables neurologiques tels que vertiges, troubles visuels et somnolence dus à l'association de la lamotrigine avec d'autres médicaments anticomitiaux.

Effets indésirables :

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100 - < 1/10), peu fréquents (> 1/1 000 - < 1/100), rares (> 1/10 000 - < 1/1 000), très rares (< 1/10 000).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Lors des études cliniques en monothérapie :

- Très fréquents : éruptions cutanées.

Lors d'études en association et en pratique courante :

- Très fréquents : éruptions cutanées.
- Rares : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell chez l'enfant (< 12 ans).
- Très rare : syndrome de Lyell chez l'adulte.

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

Les éruptions cutanées maculo-papuleuses sont le plus souvent bénignes, mais peuvent évoluer vers des éruptions graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital :

- Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique).
- Syndrome de Stevens-Johnson.

Si l'arrêt du traitement permet en règle générale une évolution favorable de ces effets cutanés, quelques rares cas d'évolution fatale ou séquelle ont été signalés (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Les manifestations cutanées surviennent généralement dans les 8 premières semaines du traitement et sont favorisées par :

- des posologies initiales trop élevées,
- une augmentation trop rapide des doses,
- l'association de la lamotrigine au valproate (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Troubles hématologiques :

Très rares : neutropénies, thrombopénies, pancytopénies, anémies aplasiques, agranulocytoses.

Quelques cas de leucopénies et d'anémies ont été également rapportés.

Ces manifestations peuvent survenir de façon isolée ou dans un contexte de réaction d'hypersensibilité généralisée.

Troubles du système immunitaire :

Très rares : des réactions d'hypersensibilité généralisée, imposant l'arrêt immédiat du traitement.

La symptomatologie peut comporter : fièvre, éruption cutanée (parfois sévère avec syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson), atteinte hépatique, altération de la fonction rénale, atteinte hématologique, adénopathies, œdèmes de la face, conjonctivites.

Ces manifestations d'hypersensibilité généralisée peuvent se compliquer, dans de rares cas, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et de défaillance multiviscérale (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Troubles psychiatriques :

- Fréquent : irritabilité.
- Peu fréquent : agressivité.
- Très rares : tics, confusion.

Quelques cas d'hallucinations ont été également rapportés.

Des effets indésirables à type d'états maniaques ont été rapportés aussi bien au cours de traitement en monothérapie que lors de l'association à d'autres antiépileptiques.

Troubles du système nerveux :

Lors des études cliniques en monothérapie :

- Très fréquents : céphalées.
- Fréquents : somnolence, insomnie, sensations vertigineuses, tremblements.
- Peu fréquents : ataxie.

Lors d'études en association et en pratique courante :

- Très fréquents : céphalées, sensations vertigineuses.
- Fréquents : nystagmus, tremblements, ataxie, somnolence, insomnie.
- Très rares : agitation, instabilité, mouvements anormaux, syndrome extrapyramidal, mouvements choréoathétosiques.

Par ailleurs, quelques cas d'augmentation de la fréquence des crises ont été rapportés.

D'autres effets indésirables à type de syndrome cérébelleux ont également été rapportés. Ces effets peuvent survenir en dehors de tout antécédent.

Troubles visuels :

Très fréquents : diplopie, flou visuel.

Troubles gastro-intestinaux :

Lors des études cliniques en monothérapie :

Fréquents : nausées.

Lors d'études en association et en pratique courante :

Fréquents : troubles digestifs (vomissements, diarrhées).

Troubles hépato-biliaires :

Très rares : atteintes hépatiques avec ou sans signes cliniques (insuffisance hépatique).

Ces manifestations peuvent survenir de façon isolée ou dans un contexte de réaction d'hypersensibilité généralisée.

Troubles musculo-squelettiques et connectivites :

Très rares : réactions à type de lupus.

Troubles généraux :

Fréquent : fatigue.

Surdosage :

Symptômes :

Lors de l'ingestion de doses massives excédant de 10 - 20 fois la dose thérapeutique maximum les symptômes suivants ont été rapportés : nausées, vomissements, nystagmus, ataxie, trouble de la conscience et coma.

Traitement :

Il n'existe pas d'antidote spécifique de la lamotrigine. En cas de surdosage, il convient d'hospitaliser les patients pour un lavage gastrique éventuel et l'instauration d'un traitement symptomatique approprié.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES

Code ATC : N03 AX 09.

Les résultats d'études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodium voltage-dépendants en stabilisant les membranes neuronales et inhibe la libération des neuromédiateurs excitateurs, principalement le glutamate, dont le rôle est important dans la genèse des crises d'épilepsie.

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 le pic de concentration plasmatique d'environ 1,5 heure, mais sans modifier la quantité absorbée.

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

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

Distribution :

Le taux de liaison de la lamotrigine aux protéines plasmatiques est de 55 %. Il est peu vraisemblable 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 :

La clairance moyenne de l'adulte sain est de 39 ± 14 ml/min.

La lamotrigine est métabolisée en dérivés glycuconjugués éliminés 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 moyenne d'élimination chez l'adulte sain est de 24 à 35 heures.

L'UDP-glycuronyltransférase est l'enzyme responsable du métabolisme de la lamotrigine.

Dans une étude chez des sujets atteints du syndrome de Gilbert, la clairance apparente moyenne était réduite de 32 % par rapport au groupe contrôle mais les valeurs restaient dans les valeurs limites de la population générale.

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 antiépileptiques et les données suggèrent que les interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 sont peu probables.

Élimination :

La demi-vie de la lamotrigine est grandement affectée par les comédications antiépileptiques.

La demi-vie moyenne est réduite approximativement à 14 heures avec des inducteurs enzymatiques comme la carbamazépine et la phénytoïne et augmente à 70 heures en moyenne quand la lamotrigine est administrée avec du valproate de sodium seul.

La clairance ajustée au poids du corps est plus grande chez les enfants entre 2 et 5 ans que chez les enfants plus âgés et les adultes.

La demi-vie de la lamotrigine 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 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 de sodium seul.

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 dans les deux populations.

Après administration de dose unique, la clairance apparente diminue de 12 % et passe de 35 ml/min chez les patients jeunes (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 des patients âgés.

De plus, les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine ont été étudiés chez 12 volontaires sains âgés après 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 patients jeunes, après administration d'une dose unique allant de 30 à 450 mg.

Insuffisants rénaux :

Il n'y a pas eu d'expérience clinique concernant le traitement par la lamotrigine chez les insuffisants rénaux.

Les études de pharmacocinétique utilisant une dose unique chez les sujets ayant une insuffisance rénale indiquent que la pharmacocinétique de la lamotrigine est peu affectée mais que les concentrations plasmatiques du métabolite glucuronoconjugué principal sont multipliées environ par 8 du fait de l'insuffisance rénale.

Insuffisants hépatiques :

Une étude de pharmacocinétique en dose unique a été réalisée chez 24 patients ayant une insuffisance hépatique d'intensité variable et chez 12 volontaires sains. La clairance apparente médiane de la lamotrigine est de 0,31, 0,24 et 0,1 ml/min/kg chez des patients ayant une insuffisance hépatique de grade A, B et C (Child Pugh Classification) et de 0,34 ml/min/kg chez les volontaires sains. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique de grade B ou C, la posologie devrait généralement être réduite (cf Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité préclinique :

Génotoxicité :

La lamotrigine n'a pas montré de potentiel génotoxique lors d'une large gamme de tests.

Cancérogénicité :

La lamotrigine n'est pas cancérogène lors d'essais *in vivo* chez le rat et la souris.

Tératogénicité :

Dans les études de toxicité sur la reproduction et de développement chez les rongeurs et les lapins, aucun effet tératogène mais une diminution du poids fœtal et un retard d'ossification du squelette ont été observés, à des taux inférieurs ou équivalents à l'exposition attendue chez l'Homme.

Étant donné qu'une exposition à des taux supérieurs ne pourrait être testée chez l'animal en raison de la toxicité maternelle, le potentiel tératogène de la lamotrigine n'a pas été étudié au-delà de l'exposition clinique.

Chez le rat, une augmentation de la mortalité aussi bien fœtale que postnatale était observée quand la lamotrigine était administrée plus tard durant la gestation (jour 15 - 20). Ces effets étaient observés à l'exposition attendue chez l'Homme.

Les études chez l'animal n'ont pas révélé d'altération de la fertilité par la lamotrigine. La lamotrigine réduit les taux d'acide folique fœtaux chez le rat. La carence en acide folique est supposée être associée à une augmentation du risque de malformations congénitales chez les animaux aussi bien que chez les

humains.

Fertilité :

La lamotrigine n'a pas modifié la fertilité lors des études de reproduction chez l'animal. Il n'y a pas d'expérience des effets de la lamotrigine sur la fertilité dans l'espèce humaine.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

LAMICTAL[®] 2 mg, comprimé dispersible : 2 ans

LAMICTAL[®] 5 mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer : 3 ans.

Précautions particulières de conservation :

LAMICTAL[®] 2 mg, comprimé dispersible : à conserver à une température ne dépassant pas +30 °C

LAMICTAL[®] 5 mg, 25mg, 50mg, 100mg, 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination :

LAMICTAL[®] 2 mg, comprimé dispersible : Pas d'exigence particulière.

PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

- **LAMICTAL[®] 2 mg, comprimé dispersible**

AMM : 354 581.7 (2000) : 30 comprimés en flacon (PE) avec fermeture de sécurité enfant (PET).

Prix : 6,11 €

Mis sur le marché en 2001.

- **LAMICTAL[®] 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

AMM : 344 835.6 (1997) : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC-PVDC/ Aluminium).

Prix : 7,16 €

Mis sur le marché en 1998.

- **LAMICTAL[®] 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

AMM : 338 984.3 (1995) : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées

Prix : 12,27 €

Mis sur le marché en 1996.

- **LAMICTAL[®] 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

AMM : 341 471.3 (1996) : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées

Prix : 19,91 €

Mis sur le marché en 2004.

- **LAMICTAL[®] 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

AMM : 338 986.6 (1995) : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées

Prix : 34,73 €

Mis sur le marché en 1996.

- **LAMICTAL[®] 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer :**

AMM : 341 473.6 (1996) : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées

Prix : 60,64 €

Mis sur le marché en 2000.

Remboursés à 65% par la Sécurité Sociale. Agréés aux Collectivités.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le-Roi Cedex

Tél : 01.39.17.80.00

Information médicale : tél : 01.39.17.84.44 – fax : 01.39.17.84.45

DATE D'APPROBATION / RÉVISION :

Mai 2007
Version N° LAM2C1_07