

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lamotrigine EG 25 mg comprimés dispersibles
Lamotrigine EG 50 mg comprimés dispersibles
Lamotrigine EG 100 mg comprimés dispersibles
Lamotrigine EG 200 mg comprimés dispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé dispersible de Lamotrigine EG 25 mg contient 25 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé dispersible de Lamotrigine EG 50 mg contient 50 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé dispersible de Lamotrigine EG 100 mg contient 100 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé dispersible de Lamotrigine EG 200 mg contient 200 mg de lamotrigine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé dispersible.

Lamotrigine EG 25 mg: Comprimé blanc, rond, plat, portant la marque « 25 » d'un côté.
Lamotrigine EG 50 mg: Comprimé blanc, rond, plat, portant la marque « 50 » d'un côté.
Lamotrigine EG 100 mg: Comprimé blanc, rond, plat, portant la marque « 100 » d'un côté.
Lamotrigine EG 200 mg: Comprimé blanc, rond, plat, portant la marque « 200 » d'un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie

Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus

- Traitement adjuvant ou en monothérapie des crises partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
- Crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamotrigine EG s'administre en thérapie adjuvante mais peut être le médicament antiépileptique (MAE) initial pour débiter le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut.

Enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans

- Traitement adjuvant des crises partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut.
- Monothérapie des crises d'absence typiques.

Troubles bipolaires

Adultes âgés de 18 ans et plus

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

Lamotrigine EG n'est pas indiqué pour le traitement aigu des épisodes maniaques ou dépressifs.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Si la dose calculée de lamotrigine (par exemple pour le traitement des enfants épileptiques ou des patients ayant une insuffisance hépatique) n'équivaut pas à un nombre entier de comprimés, la dose à administrer est égale au plus petit nombre de comprimés entiers.

Réintroduction du traitement

Les prescripteurs doivent évaluer la nécessité d'augmenter la dose d'entretien lorsqu'on réintroduit le traitement par lamotrigine chez les patients ayant interrompu la thérapie pour quelque raison que ce soit, car le risque d'éruption cutanée sévère est associé à l'administration de doses initiales élevées et dépassant le schéma recommandé d'augmentation de la dose pour la lamotrigine (voir rubrique 4.4). Plus le délai écoulé depuis la dernière prise est long, plus il faut accorder de l'attention à l'augmentation de la posologie jusqu'à la dose d'entretien. Lorsque le délai écoulé depuis l'interruption du traitement par lamotrigine dépasse cinq demi-vies (voir rubrique 5.2), il faut généralement augmenter la posologie de lamotrigine jusqu'à la dose d'entretien selon le schéma adéquat.

Il est recommandé de ne pas réintroduire lamotrigine chez les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une éruption cutanée associée à un traitement antérieur par lamotrigine, sauf si les bénéfices éventuels contrebalancent clairement les risques encourus.

Epilepsie

Le schéma recommandé d'augmentation de la posologie et les doses d'entretien pour les adultes et les adolescents âgés de 13 ans et plus (Tableau 1) et pour les enfants et les adolescents âgés de 2 à 12 ans (Tableau 2) sont mentionnés ci-dessous. Vu le risque d'éruption cutanée, il ne faut pas dépasser la dose initiale ni les augmentations ultérieures de la posologie (voir rubrique 4.4).

Lorsqu'on arrête la prise de MAE concomitants ou lorsqu'on ajoute d'autres MAE/médicaments aux schémas thérapeutiques à base de lamotrigine, il faut considérer l'effet que cela peut avoir sur la pharmacocinétique de la lamotrigine (voir rubrique 4.5).

Tableau 1: Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus – schéma thérapeutique recommandé en cas d'épilepsie

Schéma thérapeutique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Dose d'entretien habituelle
Monothérapie:	25 mg/jour (une fois par jour)	50 mg/jour (une fois par jour)	100 – 200 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 50 à 100 mg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale. L'administration d'une dose de 500 mg/jour s'est avérée nécessaire chez certains patients pour obtenir la réponse souhaitée.

Schéma thérapeutique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Dose d'entretien habituelle
Thérapie adjuvante AVEC valproate (inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine – voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser avec le valproate, indépendamment de tout autre traitement concomitant	12,5 mg/jour (25 mg un jour sur deux)	25 mg/jour (une fois par jour)	100 – 200 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 25 à 50 mg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.
Thérapie adjuvante SANS valproate et AVEC inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une fois par jour)	100 mg/jour (en deux prises séparées)	200 – 400 mg/jour (en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 100 mg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale. L'administration d'une dose de 700 mg/jour s'est avérée nécessaire chez certains patients pour obtenir la réponse souhaitée.
Thérapie adjuvante SANS valproate et SANS inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser avec d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la glucuroconjugaison de la lamotrigine	25 mg/jour (une fois par jour)	50 mg/jour (une fois par jour)	100 – 200 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 50 à 100 mg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale.
Chez les patients prenant des médicaments dont on ignore actuellement l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5), il faut utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour la lamotrigine en cas d'utilisation concomitante de valproate.			

Tableau 2: Enfants et adolescents âgés de 2 à 12 ans – schéma thérapeutique recommandé en cas d'épilepsie (dose quotidienne totale en mg/kg de poids corporel/jour)

Schéma thérapeutique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Dose d'entretien habituelle
Monothérapie des crises d'absence	0,3 mg/kg/jour (une fois par jour)	0,6 mg/kg/jour (une fois par jour)	1 – 15 mg/kg/jour

Schéma thérapeutique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Dose d'entretien habituelle
typiques:	ou en deux prises séparées)	ou en deux prises séparées)	(une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 0,6 mg/kg/jour toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
Thérapie adjuvante AVEC valproate (inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine – voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser avec le valproate, indépendamment de tout autre traitement concomitant	0,15 mg/kg/jour* (une fois par jour)	0,3 mg/kg/jour (une fois par jour)	1 – 5 mg/kg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 0,3 mg/kg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
Thérapie adjuvante SANS valproate et AVEC inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/jour (en deux doses séparées)	1,2 mg/kg/jour (en deux doses séparées)	5 – 15 mg/kg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 1,2 mg/kg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 400 mg/jour.
Thérapie adjuvante SANS valproate et SANS inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):			
Cette posologie doit s'utiliser avec d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la	0,3 mg/kg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées)	0,6 mg/kg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées)	1 – 10 mg/kg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées) Pour atteindre la posologie d'entretien, on peut augmenter les doses par paliers de maximum 0,6

Schéma thérapeutique	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Dose d'entretien habituelle
glucuroconjugaison de la lamotrigine			mg/kg toutes les une à deux semaines jusqu'à l'obtention de la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour.
Chez les patients prenant des médicaments dont on ignore actuellement l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5), il faut utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour la lamotrigine en cas d'utilisation concomitante de valproate.			
* Si la dose quotidienne calculée chez les patients prenant du valproate est égale ou supérieure à 2,5 mg mais inférieure à 5 mg, on peut prendre lamotrigine 5 mg comprimés dispersibles un jour sur deux pendant les deux premières semaines du traitement. Si la dose quotidienne calculée chez les patients prenant du valproate est inférieure à 2,5 mg, Lamotrigine EG ne doit pas être administré.			

Afin d'assurer le maintien d'une dose thérapeutique, il faut contrôler le poids de l'enfant et réévaluer la dose en cas de modification du poids. Il est probable que les patients âgés de deux à six ans nécessiteront une dose d'entretien se situant à la limite supérieure de l'intervalle des doses recommandées.

Si l'on obtient le contrôle de l'épilepsie avec le traitement adjuvant, il faut arrêter l'administration des MAE concomitants et les patients doivent poursuivre la monothérapie de lamotrigine.

Il faut noter qu'avec le dosage actuellement disponible de Lamotrigine EG comprimés dispersibles, il est impossible d'instaurer de manière précise une thérapie de lamotrigine en utilisant les recommandations de posologie chez les patients pédiatriques pesant moins de 17 kg.

Enfants de moins de 2 ans

Les données sont limitées concernant l'efficacité et la sécurité de la lamotrigine pour le traitement adjuvant des crises partielles chez les enfants âgés de 1 mois à 2 ans (voir rubrique 4.4). Il n'existe aucune donnée chez les enfants de moins de 1 mois. L'utilisation de Lamotrigine EG est donc déconseillée chez les enfants de moins de 2 ans. Néanmoins, si l'on décide de traiter sur base des besoins cliniques, voir rubriques 4.4, 5.1 et 5.2.

Troubles bipolaires

Le schéma d'augmentation de la dose et la posologie d'entretien recommandés pour les adultes de 18 ans et plus sont mentionnés dans les tableaux ci-dessous. Le schéma de transition implique une augmentation de la posologie de lamotrigine jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien de stabilisation sur une période de six semaines (Tableau 3) après laquelle on peut arrêter le traitement par les autres médicaments psychotropes et/ou MAE, si cela s'avère cliniquement indiqué (Tableau 4). Les ajustements de la dose après l'ajout d'autres médicaments psychotropes et/ou MAE sont également indiqués ci-dessous (Tableau 5). Vu le risque d'éruption cutanée, il ne faut pas dépasser la dose initiale ni l'augmentation ultérieure de la posologie (voir rubrique 4.4).

Tableau 3: Adultes âgés de 18 ans et plus – schéma recommandé d'augmentation de la posologie jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne totale d'entretien de stabilisation dans le traitement des troubles bipolaires

Schéma thérapeutique	Semaines 1+ 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Dose de stabilisation cible (Semaine 6)*

Schéma thérapeutique	Semaines 1+ 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Dose de stabilisation cible (Semaine 6)*
Monothérapie de lamotrigine OU thérapie adjuvante SANS valproate et SANS inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):				
Cette posologie doit s'utiliser avec d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la glucuroconjugaison de la lamotrigine	25 mg/jour (une fois par jour)	50 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées)	100 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées)	200 mg/jour – dose cible habituelle pour l'obtention de la réponse optimale (une fois par jour ou en deux prises séparées) Doses variant entre 100 et 400 mg/jour utilisées lors des études cliniques
Thérapie adjuvante AVEC valproate (inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine – voir rubrique 4.5):				
Cette posologie doit s'utiliser avec le valproate, indépendamment de tout autre traitement concomitant	12,5 mg/jour (25 mg un jour sur deux)	25 mg/jour (une fois par jour)	50 mg/jour (une fois par jour ou en deux prises séparées)	100 mg/jour - dose cible habituelle pour l'obtention de la réponse optimale (une fois par jour ou en deux prises séparées) Une dose maximale de 200 mg/jour peut être utilisée en fonction de la réponse clinique.
Thérapie adjuvante SANS valproate et AVEC inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):				
Cette posologie doit s'utiliser sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (une fois par jour)	100 mg/jour (en deux prises séparées)	200 mg/jour (en deux prises séparées)	300 mg/jour à la semaine 6, si nécessaire en augmentant la dose cible habituelle de 400 mg/jour à la semaine 7, pour obtenir la réponse

Schéma thérapeutique	Semaines 1+ 2	Semaines 3 + 4	Semaine 5	Dose de stabilisation cible (Semaine 6)*
				optimale (répartie en deux prises séparées)
Chez les patients prenant des médicaments dont on ignore actuellement l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5), il faut utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour la lamotrigine en cas d'utilisation concomitante de valproate.				

* La dose cible de stabilisation variera en fonction de la réponse clinique.

Tableau 4: Adultes âgés de 18 ans et plus – dose quotidienne totale d'entretien de stabilisation après l'arrêt des médicaments concomitants dans le traitement des troubles bipolaires

Dès que l'on a atteint la dose quotidienne cible d'entretien de stabilisation, on peut arrêter la prise des autres médicaments de la manière indiquée ci-dessous.

Schéma thérapeutique	Dose de stabilisation actuelle de lamotrigine (avant l'arrêt des autres médicaments)	Semaine 1 (début de l'arrêt des autres médicaments)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes *
Arrêt du valproate (inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine – voir rubrique 4.5), en fonction de la dose initiale de lamotrigine:				
Lorsqu'on arrête la prise de valproate, doubler la dose de stabilisation, sans dépasser une augmentation de plus de 100 mg/semaine	100 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette dose (200 mg/jour) (en deux prises séparées)	
	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour	Maintenir cette dose (400 mg/jour)
Arrêt des inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5), en fonction de la dose initiale de lamotrigine:				
Cette posologie doit s'utiliser lorsqu'on arrête les 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 d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la				

Schéma thérapeutique	Dose de stabilisation actuelle de lamotrigine (avant l'arrêt des autres médicaments)	Semaine 1 (début de l'arrêt des autres médicaments)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes *
glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):				
Cette posologie doit s'utiliser lorsqu'on arrête la prise d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.	Maintenir la dose cible obtenue lors de l'augmentation de la posologie (200 mg/jour; en deux prises séparées) (intervalle de doses: 100 - 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont on ignore actuellement l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5), le schéma thérapeutique recommandé pour la lamotrigine consiste à maintenir initialement la dose actuelle et à ajuster le traitement par lamotrigine en fonction de la réponse clinique.				

* On peut augmenter la dose à 400 mg/jour si cela s'avère nécessaire.

Tableau 5: Adultes âgés de 18 ans et plus – ajustement de la posologie quotidienne de lamotrigine après l'ajout d'autres médicaments dans le traitement des troubles bipolaires

Il n'existe aucune expérience clinique concernant l'ajustement de la dose quotidienne de lamotrigine après l'ajout d'autres médicaments. Néanmoins, sur base des études d'interaction réalisées avec d'autres médicaments, on peut émettre les recommandations suivantes :

Schéma thérapeutique	Dose de stabilisation actuelle de lamotrigine (avant l'ajout des autres médicaments)	Semaine 1 (au début de l'ajout)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes
Ajout de valproate (inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine – voir rubrique 4.5), en fonction de la dose initiale de lamotrigine:				
Cette posologie doit s'utiliser lorsqu'on ajoute du valproate, indépendamment de tout autre médicament concomitant	200 mg/jour	100 mg/jour	Maintenir cette dose (100 mg/jour)	
	300 mg/jour	150 mg/jour	Maintenir cette dose (150 mg/jour)	
	400 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette dose (200 mg/jour)	
Ajout d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine chez les patients ne prenant PAS de valproate (voir rubrique 4.5), en fonction de la dose initiale de lamotrigine:				
Cette posologie doit s'utiliser lorsqu'on	200 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour

Schéma thérapeutique	Dose de stabilisation actuelle de lamotrigine (avant l'ajout des autres médicaments)	Semaine 1 (au début de l'ajout)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes
ajoute les médicaments suivants sans valproate: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	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 de médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.5):				
Cette posologie doit s'utiliser lorsqu'on ajoute d'autres médicaments ne causant aucune inhibition ou induction significative de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.	Maintenir la dose cible obtenue lors de l'augmentation de la posologie (200 mg/jour; intervalle de doses: 100-400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont on ignore actuellement l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine (voir rubrique 4.5), il faut utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour la lamotrigine en cas d'utilisation concomitante de valproate.				

Arrêt du traitement par lamotrigine chez les patients ayant un trouble bipolaire

Au cours des études cliniques, on n'a observé aucune augmentation de l'incidence, de la sévérité ou du type d'effets indésirables après l'arrêt brutal du traitement par lamotrigine, par rapport au placebo. Les patients peuvent donc arrêter la prise de lamotrigine sans réduction progressive de la dose.

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant en dessous de 18 ans car une étude de retrait randomisée n'a démontré aucune efficacité significative et a révélé une augmentation des cas d'événements de type suicidaire (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Recommandations générales de posologie concernant l'utilisation de Lamotrigine EG dans des populations particulières de patients

Femmes prenant des contraceptifs hormonaux

L'utilisation d'une association éthinylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) augmente d'environ 2 fois la clairance de la lamotrigine, ce qui donne lieu à une réduction des taux de lamotrigine. Après la titration, l'administration de doses d'entretien plus élevées de lamotrigine (jusqu'à deux fois plus élevées) peut s'avérer nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique maximale. Pendant la semaine sans pilule, on a observé un doublement des taux de lamotrigine. Il est impossible d'exclure des effets indésirables dose-

dépendants. Il faut donc envisager d'utiliser une contraception sans semaine sans pilule comme traitement de première ligne (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 des doses d'entretien de lamotrigine et NE prenant aucun inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine

Dans la plupart des cas, il sera nécessaire d'augmenter la dose d'entretien de lamotrigine jusqu'à deux fois (voir rubriques 4.4 et 4.5). Dès le début de la prise du contraceptif hormonal, il est recommandé d'augmenter chaque semaine la dose de lamotrigine par paliers de 50 à 100 mg/jour, en fonction de la réponse clinique individuelle. Les augmentations de dose ne doivent pas dépasser cette vitesse, sauf si la réponse clinique justifie des augmentations plus élevées. On peut envisager une mesure des concentrations sériques de lamotrigine, avant et après le début de la prise des contraceptifs hormonaux, afin de confirmer que les concentrations initiales de lamotrigine se maintiennent. Si nécessaire, il faut adapter la dose. Chez les femmes prenant un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans pilule »), il faut contrôler les taux sériques de lamotrigine pendant la semaine 3 du traitement actif, c.-à-d. les jours 15 à 21 du cycle de la pilule. Il faut donc envisager l'utilisation d'une contraception sans semaine sans pilule comme traitement de première ligne (par exemple, contraceptifs hormonaux continus ou méthodes non hormonales; voir rubriques 4.4 et 4.5).

Arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà des doses d'entretien de lamotrigine et NE prenant aucun inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine

Dans la plupart des cas, il sera nécessaire de réduire de jusqu'à 50 % la dose d'entretien de lamotrigine (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 une vitesse ne dépassant pas 25 % de la dose quotidienne totale par semaine), sur une période de 3 semaines, sauf si la réponse clinique indique de procéder autrement. On peut envisager de mesurer les concentrations sériques de lamotrigine avant et après l'arrêt du contraceptif hormonal, afin de confirmer que les concentrations initiales de lamotrigine se maintiennent. Chez les femmes désirant arrêter la prise d'un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (« semaine sans pilule »), il faut contrôler les taux sériques de lamotrigine pendant la semaine 3 du traitement actif, c.-à-d. les jours 15 à 21 du cycle de la pilule. Les échantillons destinés à l'évaluation des taux de lamotrigine après l'arrêt permanent de la pilule contraceptive ne doivent pas être prélevés durant la première semaine suivant l'arrêt de la pilule.

Instauration d'un traitement par lamotrigine chez les patientes prenant déjà une contraception hormonale

Le schéma d'augmentation de la dose doit suivre les recommandations habituelles de posologie décrites dans les tableaux.

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

Un ajustement à la dose d'entretien recommandée de lamotrigine peut ne pas s'avérer nécessaire.

Utilisation avec atazanavir/ritonavir

Aucun ajustement du schéma recommandé d'escalade de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par atazanavir/ritonavir. Chez les patients prenant déjà une posologie d'entretien de la 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 atazanavir/ritonavir est ajouté, ou de la diminuer 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 atazanavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec lopinavir/ritonavir

Aucun ajustement du schéma recommandé d'escalade de dose de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par lopinavir/ritonavir. Chez les patients prenant déjà une posologie d'entretien de la 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 lopinavir/ritonavir est ajouté, ou de la diminuer 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 lopinavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Population âgée (patients de plus de 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie par rapport au schéma recommandé. Dans ce groupe d'âge, la pharmacocinétique de la lamotrigine n'est pas significativement différente de celle de la population adulte non âgée (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

La prudence est de rigueur lorsqu'on administre Lamotrigine EG à des patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les ayant une insuffisance rénale de stade terminal, les doses initiales de lamotrigine doivent être déterminées sur base des traitements pris simultanément par ces patients; une réduction des doses d'entretien peut s'avérer efficace chez les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Il faut généralement réduire d'environ 50 % les doses initiales, d'augmentation de la posologie et d'entretien chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (grade B de Child-Pugh), et de 75 % chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh). Les doses d'augmentation de posologie et les doses d'entretien doivent être ajustées en fonction de la réponse clinique (voir rubrique 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés dispersibles de Lamotrigine EG peuvent être dispersés dans un petit volume d'eau (au moins une quantité suffisante pour recouvrir tout le comprimé) ou avalés entiers avec un peu d'eau.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la lamotrigine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Éruption cutanée

On a rapporté des effets indésirables cutanés, survenant généralement durant les huit premières semaines suivant le début du traitement par lamotrigine. La majorité des éruptions cutanées sont légères et spontanément résolutive mais on a également rapporté des éruptions sévères ayant nécessité l'hospitalisation et l'interruption du traitement par lamotrigine. Ces éruptions concernaient des éruptions pouvant mettre la vie en danger, telles que le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), également connues sous le nom de « syndrome d'hypersensibilité » (SHS) (voir rubrique 4.8).

Chez les adultes inclus dans les études utilisant les posologies de lamotrigine actuellement recommandées, l'incidence des éruptions cutanées sévères est d'environ 1 pour 500 chez les patients épileptiques. Pour environ la moitié de ces cas, on a rapporté un syndrome de Stevens-Johnson (1 pour 1 000). Au cours des études cliniques réalisées chez des patients atteints de troubles bipolaires, l'incidence des éruptions cutanées sévères est d'environ 1 pour 1 000.

Le risque d'éruption cutanée sévère est plus élevé chez les enfants que chez les adultes. Les données disponibles issues d'un certain nombre d'études suggèrent que l'incidence des éruptions associées à une hospitalisation varie de 1 pour 300 à 1 pour 100 chez les enfants.

Chez les enfants, la présentation initiale d'une éruption peut être confondue avec une infection. Les médecins doivent donc envisager la possibilité d'une réaction à la lamotrigine chez les enfants présentant des symptômes d'éruption et de fièvre durant les huit premières semaines de la thérapie.

De plus, le risque global d'éruption semble fortement associé à:

- l'administration de doses initiales élevées de lamotrigine et à un dépassement de la dose d'augmentation recommandée de la thérapie de lamotrigine (voir rubrique 4.2)
- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2)

La prudence est également de rigueur lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée consécutive à d'autres AE, car la fréquence des éruptions cutanées non sévères après un traitement par lamotrigine était environ trois fois plus élevée chez ces patients que chez ceux n'ayant aucun de ces antécédents.

Il a été observé que la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les sujets d'origine asiatique (principalement les Chinois Han et les Thaïlandais) est associée au risque de développer un SSJ/NET lors d'un traitement par la lamotrigine. Si l'on sait que ces patients sont positifs pour l'allèle HLA-B*1502, l'utilisation de la lamotrigine doit être envisagée avec précaution.

Tous les patients (adultes et enfants) présentant une éruption doivent faire l'objet d'une évaluation rapide et le traitement par lamotrigine doit être immédiatement arrêté sauf si l'éruption n'est clairement pas liée au traitement par lamotrigine. Il est recommandé de ne pas réintroduire la lamotrigine chez les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une éruption associée à une administration antérieure de lamotrigine, sauf si les bénéfices potentiels sont clairement supérieurs aux risques encourus. Le traitement par lamotrigine ne doit jamais être réinstauré chez un patient ayant développé un SSJ, une NET ou un syndrome DRESS suite à l'utilisation de lamotrigine.

On a également rapporté une éruption cutanée dans le cadre d'un syndrome DRESS, également connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Cette affection associée à un ensemble variable de symptômes systémiques incluant une fièvre, une lymphadénopathie, un œdème facial, anomalies hématologiques, hépatiques, rénales et méningite aseptique (voir rubrique 4.8). Ce syndrome présente un large spectre de sévérité clinique et peut rarement donner lieu à une coagulation intravasculaire disséminée et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (par ex. fièvre, lymphadénopathie) peuvent se présenter même en l'absence de signes d'éruption cutanée. En présence de tels signes et symptômes, il faut évaluer immédiatement le patient et interrompre le traitement par lamotrigine si l'on ne peut établir aucune autre étiologie.

Dans la plupart des cas, la méningite aseptique était réversible à l'arrêt du traitement, mais réapparaissait dans certains cas au cours de la réexposition à la lamotrigine. La réexposition induisait une réapparition rapide des symptômes, qui étaient fréquemment plus sévères.

Le traitement par lamotrigine ne doit pas être réinstauré chez les patients ayant interrompu le traitement en raison d'une méningite aseptique associée à une administration antérieure de lamotrigine.

Des réactions de photosensibilité associées à l'utilisation de lamotrigine ont également été signalées (voir rubrique 4.8). Dans plusieurs cas, la réaction s'est produite avec une dose élevée (400 mg ou plus), en cas d'augmentation de la dose ou d'une augmentation rapide du titrage. Si l'on soupçonne une photosensibilité associée à la lamotrigine chez un patient présentant des signes de photosensibilité (tels qu'un coup de soleil exagéré), il convient d'envisager l'arrêt du traitement. Si la poursuite du traitement par lamotrigine est jugée cliniquement justifiée, il convient de conseiller au patient d'éviter de s'exposer au soleil et à la lumière UV artificielle et de prendre des mesures de protection (par ex. utilisation de vêtements de protection et d'écrans solaires).

Lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH ont été rapportés chez des patients traités par lamotrigine (voir rubrique 4.8). La LHH est caractérisée par des signes et des symptômes tels que de la fièvre, une éruption cutanée, des symptômes neurologiques, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une cytopénie, une élévation du taux sérique de ferritine, une hypertriglycémie ainsi que des anomalies de la fonction hépatique et de la coagulation. Les symptômes surviennent généralement dans les 4 semaines suivant le début du traitement. La LHH peut menacer le pronostic vital.

Les patients doivent être informés des symptômes associés à la LHH et doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent ces symptômes lors d'un traitement par lamotrigine.

Les signes et symptômes apparaissant chez les patients doivent être immédiatement évalués et le diagnostic d'une LHH doit être envisagé. Le traitement par lamotrigine doit être immédiatement interrompu à moins qu'une étiologie différente puisse être établie.

Aggravation clinique et risque suicidaire

On a rapporté des idées et un comportement suicidaires chez des patients traités par des MAE dans diverses indications. Une méta-analyse d'études randomisées contrôlées par placebo et réalisées avec des MAE a également révélé un risque légèrement accru d'idées et de comportement suicidaires. On ignore le mécanisme de ce risque et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'un risque accru pour la lamotrigine.

Il faut donc surveiller les patients afin de détecter les signes d'idées et de comportement suicidaires, et il faut envisager un traitement adéquat. Il faut conseiller aux patients (et à leurs dispensateurs de soins) de solliciter un avis médical en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportement suicidaires.

Chez les patients atteints de troubles bipolaires, une aggravation des symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'une suicidalité peut survenir, qu'ils prennent ou non des médicaments pour traiter leur trouble bipolaire, dont lamotrigine. Les patients recevant lamotrigine en raison de troubles bipolaires doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter toute aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et toute suicidalité, en particulier au début du traitement ou au moment des modifications de la dose. Certains patients, tels que ceux ayant des antécédents d'idées ou de comportement suicidaires, les jeunes adultes et les patients présentant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, peuvent présenter un risque plus élevé de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

Il faut envisager une modification du schéma thérapeutique, y compris une éventuelle interruption du traitement, chez les patients présentant une aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et/ou l'émergence d'idées/d'un comportement suicidaires, en particulier si ces symptômes sont sévères, d'apparition brutale, ou différents de ceux déjà présentés par le patient.

Contraceptifs hormonaux

Effets des contraceptifs hormonaux sur l'efficacité de la lamotrigine

L'utilisation d'une association éthinylestradiol/lévonorgestrel (30 µg/150 µg) augmente la clairance de la lamotrigine d'environ deux fois, ce qui donne lieu à une réduction des taux de lamotrigine (voir rubrique 4.5). Une réduction des taux de lamotrigine a été associée à une perte de contrôle des crises. Après la titration de la dose, l'utilisation de doses d'entretien plus élevées de lamotrigine (jusqu'à deux fois plus élevées) sera nécessaire dans la plupart des cas pour obtenir une réponse thérapeutique maximale. Lorsqu'on arrête la contraception hormonale, la clairance de la lamotrigine peut se réduire de moitié. Des augmentations des concentrations de lamotrigine peuvent être associées à la survenue d'effets indésirables liés à la dose. Il faut donc surveiller les patientes à ce sujet.

Chez les femmes utilisant un contraceptif hormonal incluant une semaine de traitement inactif (par exemple, « semaine sans pilule ») et ne prenant pas déjà un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, des augmentations progressives et transitoires des taux de lamotrigine surviendront pendant la semaine de traitement inactif (voir rubrique 4.2). Des variations de cet ordre des taux de lamotrigine peuvent être associées à la survenue d'effets indésirables. Il faut donc envisager l'utilisation d'une contraception de type continu (sans semaine sans pilule) comme thérapie de première ligne (par exemple, méthodes contraceptives hormonales continues ou méthodes non hormonales).

Les interactions entre les autres contraceptifs oraux ou les traitements THS et la lamotrigine n'ont pas été étudiées, mais ils peuvent influencer de manière similaire les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine.

Effets de la lamotrigine sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux

Une étude d'interaction réalisée chez 16 volontaires saines a révélé que l'administration combinée de lamotrigine et d'un contraceptif hormonal (association éthinylestradiol/lévonorgestrel) induit une augmentation modérée de la clairance du lévonorgestrel et des modifications des taux sériques de FSH et de LH (voir rubrique 4.5). On ignore l'impact de ces modifications sur l'activité ovulatoire ovarienne. Néanmoins, il est impossible d'exclure que ces modifications réduisent l'efficacité contraceptive chez certaines patientes prenant des préparations hormonales avec la lamotrigine. Il faut donc informer les patientes qu'elles doivent rapporter immédiatement toute modification de leur cycle menstruel, c.-à-d. la survenue de tout saignement intercurrent.

Dihydrofolate réductase

La lamotrigine exerce un léger effet inhibiteur sur la dihydrofolate réductase, ce qui explique la possibilité d'interférence avec le métabolisme du folate pendant une thérapie à long terme (voir rubrique 4.6). Néanmoins, durant une administration prolongée chez l'être humain, la lamotrigine n'induisait aucune modification significative des concentrations d'hémoglobine, du volume globulaire moyen, des concentrations de folate dans le sérum ou dans les globules rouges à 1 an, ni des concentrations de folate dans les globules rouges à 5 ans.

Insuffisance rénale

Au cours d'études évaluant l'administration d'une dose unique chez des sujets atteints d'une insuffisance rénale de stade terminal, les concentrations plasmatiques de lamotrigine ne se modifiaient pas de manière significative. Néanmoins, il faut s'attendre à une accumulation du métabolite glucuroconjugué; la prudence est donc de rigueur lorsqu'on traite des patients atteints d'insuffisance rénale.

Patients prenant d'autres préparations à base de lamotrigine

Lamotrigine EG ne doit pas être administré sans avis médical aux patients actuellement traités par toute autre préparation à base de lamotrigine.

ECG typique du syndrome de Brugada et autres anomalies du rythme cardiaque et de la conduction

Des anomalies arythmogènes du segment ST-T et un tracé d'ECG typique du syndrome de Brugada ont été rapportés chez des patients traités par lamotrigine. Des observations in vitro ont montré que la lamotrigine pourrait ralentir la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe QRS) et induire une pro-arythmie à des concentrations thérapeutiquement pertinentes chez les patients atteints d'une maladie cardiaque. La lamotrigine se comporte comme un agent antiarythmique de classe IB faible, associé à des risques potentiels d'événements cardiaques graves ou fatals. La prise concomitante d'autres inhibiteurs des canaux sodiques peut augmenter davantage les risques (voir rubrique 5.3). À des doses thérapeutiques jusqu'à 400 mg/jour, la lamotrigine n'a pas ralenti la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe QRS) ni provoqué d'allongement de l'intervalle QT chez des sujets sains lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT. L'utilisation de lamotrigine doit être envisagée avec prudence chez les patients atteints d'une maladie cardiaque structurelle ou fonctionnelle cliniquement importante telle que le syndrome de Brugada ou d'autres canalopathies cardiaques, une insuffisance cardiaque, une maladie cardiaque ischémique, un bloc cardiaque ou des arythmies ventriculaires. Si la lamotrigine est justifiée d'un point de vue clinique chez ces patients, la consultation d'un cardiologue avant son instauration doit être envisagée.

Développement chez les enfants

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de la lamotrigine sur la croissance, la maturation sexuelle et le développement cognitif, émotionnel et comportemental chez les enfants.

Précautions relatives à l'épilepsie

Comme c'est le cas avec d'autres MAE, l'arrêt brutal du traitement par lamotrigine peut provoquer la survenue de crises de rebond. Sauf si l'arrêt brutal du traitement s'avère nécessaire pour des raisons de sécurité (par exemple, en cas d'éruption cutanée), il faut réduire progressivement la dose de lamotrigine, sur une période de deux semaines.

Dans la littérature, on a rapporté que des crises convulsives sévères, incluant un état de mal épileptique, peuvent donner lieu à une rhabdomyolyse, à une défaillance multiviscérale et à une coagulation intravasculaire disséminée, parfois d'issue fatale. Des cas similaires sont survenus en association avec l'utilisation de lamotrigine.

On peut observer une aggravation cliniquement significative de la fréquence des crises plutôt qu'une amélioration. Chez les patients présentant plus d'un type de crise, il faut évaluer les bénéfices observés pour le contrôle d'un type de crise par rapport à toute aggravation observée pour un autre type de crise.

Le traitement par lamotrigine peut aggraver les crises myocloniques.

Les données suggèrent que les réponses observées avec des inducteurs enzymatiques sont inférieures à celles obtenues avec des agents antiépileptiques non inducteurs enzymatiques. La raison de cet effet n'est pas claire.

Chez les enfants prenant la lamotrigine dans le cadre du traitement des crises d'absence typiques, il est possible que l'efficacité ne se maintienne pas chez tous les patients.

Précautions relatives aux troubles bipolaires

Enfants et adolescents de moins de 18 ans

Le traitement par antidépresseurs est associé à un risque accru de pensées et de comportement suicidaires chez les enfants et les adolescents atteints d'un trouble dépressif majeur et d'autres affections psychiatriques.

Lamotrigine EG contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé dispersible, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Des études d'interaction n'ont été réalisées que chez les adultes.

Les uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronyltransférases (UGTs) ont été identifiées comme étant les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Les médicaments qui induisent ou inhibent la glucuronisation peuvent, par conséquent, affecter la clairance apparente de la lamotrigine. Les inducteurs puissants ou modérés de l'enzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), qui sont également connus pour induire les UGT, peuvent également renforcer le métabolisme de la lamotrigine. Il n'y a aucune preuve indiquant que la lamotrigine provoque une induction ou une inhibition cliniquement significative des enzymes du cytochrome P450. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme mais l'effet est modéré et il est peu probable d'avoir des conséquences cliniques significatives.

Les médicaments dont il a été démontré qu'ils ont un impact cliniquement pertinent sur la concentration de lamotrigine sont décrits dans le Tableau 6. Une guidance de posologie spécifique à ces médicaments est fournie à la section 4.2. De plus, ce tableau énumère les médicaments dont il a été démontré qu'ils ont un effet négligeable ou nul sur la concentration de la lamotrigine. L'administration concomitante de ces médicaments n'est généralement pas supposée entraîner un quelconque impact clinique. Cependant, une attention particulière doit être portée aux patients dont l'épilepsie est particulièrement sensible aux fluctuations des concentrations de la lamotrigine.

Tableau 6: Effets d'autres médicaments sur la glucuroconjugaison de la lamotrigine

Médicaments augmentent concentration lamotrigine	qui la de	Médicaments diminuent concentration lamotrigine	qui la de	Médicaments qui ayant peu ou pas d'effet sur la concentration de lamotrigine
Valproate		Atazanavir/ritonavir*		Aripiprazole
		Carbamazépine		Bupropion
		Association éthinylestradiol/lévonorgestrel*		Felbamate
		Lopinavir/ritonavir		Gabapentine
		Phénobarbital		Lacosamide
		Phénytoïne		Lévétiracétam
		Primidone		Lithium
		Rifampicine		Olanzapine
				Oxcarbazépine
				Paracétamol
				Pérampanel
				Prégabaline
				Topiramate
				Zonisamide

*Pour les conseils de dosage (voir rubrique 4.2) et pour les femmes prenant des contraceptifs hormonaux, voir également Contraceptifs hormonaux à la rubrique 4.4

Interactions avec les médicaments antiépileptiques

Le valproate, qui inhibe la glucuroconjugaison de la lamotrigine, réduit le métabolisme de la lamotrigine et augmente sa demi-vie moyenne de presque deux fois. Chez les patients recevant une thérapie concomitante par valproate, il faut utiliser le schéma thérapeutique adéquat (voir rubrique 4.2).

Certains MAE (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone), qui induisent les enzymes du cytochrome P450 induisent également les UGTs, et par conséquent, renforcent le métabolisme de la lamotrigine. Chez les patients recevant une thérapie concomitante par phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone, il faut utiliser le schéma thérapeutique adéquat (voir rubrique 4.2).

On a rapporté des effets au niveau du système nerveux central dont des étourdissements, une ataxie, une diplopie, une vision trouble et des nausées suite à l'introduction de lamotrigine chez des patients prenant la carbamazépine. Ces effets disparaissent généralement lorsqu'on réduit la dose de carbamazépine. On a observé un effet similaire lors d'une étude réalisée avec la lamotrigine et l'oxcarbazépine chez des volontaires sains adultes, mais on n'a pas évalué une réduction de la dose.

Dans la littérature, on a rapporté une réduction des taux de lamotrigine lorsqu'on administrait la lamotrigine avec l'oxcarbazépine. Néanmoins, lors d'une étude prospective réalisée chez des volontaires sains adultes utilisant des doses de 200 mg de lamotrigine et de 1200 mg d'oxcarbazépine, l'oxcarbazépine ne modifiait pas le métabolisme de la lamotrigine et que la lamotrigine ne modifiait pas non plus le métabolisme de l'oxcarbazépine. Chez les patients recevant une thérapie concomitante par oxcarbazépine, il faut donc utiliser le schéma thérapeutique pour la thérapie adjuvante par lamotrigine sans valproate et sans inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir rubrique 4.2).

Lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de felbamate (1200 mg deux fois par jour) et de lamotrigine (100 mg deux fois par jour pendant 10 jours) ne semblait exercer aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Sur base d'une analyse rétrospective des taux plasmatiques observés chez des patients ayant reçu la lamotrigine avec ou sans gabapentine, la gabapentine ne semble pas modifier la clairance apparente de la lamotrigine.

On a étudié les interactions potentielles entre le lévétiracétam et la lamotrigine en évaluant les concentrations sériques des deux substances au cours d'études cliniques contrôlées par placebo. Ces données indiquent que la lamotrigine n'influence pas la pharmacocinétique du lévétiracétam et que le lévétiracétam n'influence pas non plus la pharmacocinétique de la lamotrigine.

L'administration concomitante de prégabaline (200 mg, 3 fois par jour) ne modifiait pas les concentrations plasmatiques résiduelles de lamotrigine à l'état d'équilibre. Il n'existe aucune interaction pharmacocinétique entre la lamotrigine et la prégabaline.

L'administration de topiramate n'induisait aucune modification des concentrations plasmatiques de lamotrigine. L'administration de lamotrigine causait une augmentation de 15 % des concentrations de topiramate.

Lors d'une étude réalisée chez des patients atteints d'épilepsie, l'administration concomitante de zonisamide (200 à 400 mg/jour) et de lamotrigine (150 à 500 mg/jour) pendant 35 jours n'a induit aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de la lamotrigine.

Les concentrations plasmatiques de lamotrigine n'ont pas été altérées par l'administration concomitante de lacosamide (200, 400 ou 600 mg/jour) dans les études cliniques contrôlées par placebo chez des patients épileptiques avec crises partielles.

Dans une analyse combinée de données issues de trois études cliniques contrôlées par placebo portant sur un traitement adjuvant par pérampnel chez des patients épileptiques avec crises partielles et crises généralisées tonico-cloniques primaires, la plus élevée des doses de pérampnel évaluées (12 mg/jour) a augmenté la clairance de la lamotrigine d'un pourcentage inférieur à 10 %.

Même si l'on a rapporté des modifications des concentrations plasmatiques d'autres MAE, les études contrôlées n'ont révélé aucun élément indiquant que la lamotrigine modifie les concentrations plasmatiques des MAE administrés simultanément. Les données issues d'études réalisées *in vitro* indiquent que la lamotrigine ne déplace pas les autres MAE des sites de liaison protéique.

Interactions avec d'autres agents psychoactifs

Après l'administration d'une dose de 2 g de gluconate de lithium anhydre deux fois par jour pendant six jours à 20 sujets sains, la pharmacocinétique du lithium n'était pas modifiée par l'administration concomitante d'une dose de 100 mg de lamotrigine/jour.

Chez 12 sujets, l'administration de doses orales multiples de bupropion n'exerçait aucun effet statistiquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de lamotrigine et n'induisait qu'une légère augmentation de l'ASC du dérivé glucuroconjugué de la lamotrigine.

Lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains adultes, l'administration d'une dose de 15 mg d'olanzapine réduisait l'ASC et la C_{max} de la lamotrigine d'en moyenne 24 % et 20 %, respectivement. A une dose de 200 mg, la lamotrigine ne modifiait pas la pharmacocinétique de l'olanzapine.

Chez 14 volontaires sains adultes, l'administration de doses orales multiples de 400 mg de lamotrigine par jour n'exerçait aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 2 mg de rispéridone. Suite à l'administration concomitante d'une dose de 2 mg de rispéridone avec la lamotrigine, 12 volontaires sur 14 ont rapporté une somnolence, alors que c'était le cas pour un patient sur 20 lorsqu'on administrait la rispéridone seule et pour aucun patient lorsqu'on administrait la lamotrigine seule.

Au cours d'une étude réalisée chez 18 patients adultes atteints d'un trouble bipolaire de type I, recevant un schéma établi de lamotrigine (100 à 400 mg/jour), les doses d'aripiprazole ont été augmentées de 10 mg/jour à une dose cible de 30 mg/jour sur une période de 7 jours et la prise a été poursuivie une fois par jour pendant 7 jours supplémentaires. Une réduction moyenne d'environ 10 % de la C_{max} et de l'ASC de la lamotrigine a été observée.

Des études réalisées *in vitro* ont indiqué que la formation du métabolite principal de la lamotrigine, le 2-N-glucuroconjugué, était inhibé de manière minimale par la co-incubation avec l'amitriptyline, le bupropion, le clonazépam, l'halopéridol ou le lorazépam. Ces études suggèrent également qu'il est improbable que le métabolisme de la lamotrigine soit inhibé par la clozapine, la fluoxétine, la phénézine, la rispéridone, la sertraline ou la trazodone. De plus, une étude évaluant le métabolisme du bufuralol en utilisant des préparations à base de microsomes hépatiques humains a suggéré que la lamotrigine ne réduirait pas la clairance des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6.

Interactions avec les contraceptifs oraux

Effet des contraceptifs hormonaux sur la pharmacocinétique de la lamotrigine

Lors d'une étude réalisée chez 16 volontaires de sexe féminin, l'administration d'une association à base de 30 µg d'éthinylestradiol et de 150 µg de lévonorgestrel (dans une pilule contraceptive combinée) a induit une augmentation d'environ deux fois de la clairance orale de la lamotrigine, donnant lieu à une réduction

moyenne de l'ASC et de la C_{\max} de la lamotrigine de respectivement 52 % et 39 %. Les concentrations sériques de lamotrigine augmentaient au cours de la semaine de traitement inactif (incluant la semaine « sans pilule »), et les concentrations mesurées avant l'administration étaient en moyenne deux fois plus élevées à la fin de la semaine de traitement inactif, par rapport aux valeurs observées pendant la thérapie concomitante (voir rubrique 4.4). Les ajustements de l'augmentation progressive des doses recommandée pour la lamotrigine ne doivent pas nécessairement uniquement se baser sur l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais il sera nécessaire d'augmenter ou de réduire la dose d'entretien de lamotrigine dans la plupart des cas lorsqu'on débute ou lorsqu'on arrête le traitement contraceptif hormonal (voir rubrique 4.2).

Effet de la lamotrigine sur la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux

Lors d'une étude réalisée chez 16 volontaires de sexe féminin, l'administration d'une dose de 300 mg de lamotrigine à l'état d'équilibre n'exerçait aucun effet sur la pharmacocinétique du composant éthinyloestradiol d'une pilule contraceptive orale combinée. On observait une augmentation modérée de la clairance orale du composant lévonorgestrel, donnant lieu à une réduction moyenne de l'ASC et de la C_{\max} de respectivement 19 % et 12 %. La mesure des taux sériques de FSH, de LH et d'œstradiol durant l'étude indiquait une certaine perte d'inhibition de l'activité hormonale ovarienne chez certaines femmes, même si la mesure des taux sériques de progestérone n'indiquait aucun signe hormonal d'ovulation chez aucun des 16 sujets. On ignore l'impact de l'augmentation modérée de la clairance du lévonorgestrel et des modifications des taux sériques de FSH et de LH sur l'activité ovarienne ovulatoire (voir rubrique 4.4). Les effets de doses de lamotrigine autres que 300 mg/jour n'ont pas été étudiés et aucune étude n'a été réalisée avec d'autres préparations à base d'hormones féminines.

Interactions avec d'autres médicaments

Lors d'une étude réalisée chez 10 volontaires de sexe masculin, la rifampicine augmentait la clairance de la lamotrigine et réduisait la demi-vie de la lamotrigine, en raison d'une induction des enzymes hépatiques responsables de la glucuroconjugaison. Chez les patients recevant une thérapie concomitante par rifampicine, il faut utiliser le schéma thérapeutique approprié (voir rubrique 4.2).

Lors d'une étude réalisée chez des volontaires sains, l'administration de lopinavir/ritonavir réduisait plus ou moins de moitié les concentrations plasmatiques de lamotrigine, probablement en raison d'une induction de la glucuroconjugaison. Chez les patients recevant une thérapie concomitante par lopinavir/ritonavir, il faut utiliser le schéma thérapeutique approprié (voir rubrique 4.2).

Lors d'une étude réalisée 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 par atazanavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

Dans une étude chez des volontaires adultes sains, le paracétamol 1g (quatre fois par jour) a réduit l'ASC et la C_{\min} plasmatiques de la lamotrigine en moyenne de 20% et 25%, respectivement.

Des données provenant d'une étude in vitro démontrent que la lamotrigine, mais non son métabolite 2- N-glucuronide, inhibe le transporteur de cations organiques 2 (OCT 2) à des concentrations potentiellement significatives sur le plan clinique. Ces données démontrent que la lamotrigine est un inhibiteur du transporteur OCT 2, avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI 50) de 53,8 μ M. L'administration concomitante de lamotrigine et de médicaments qui sont excrétés par voie rénale et qui sont des substrats du transporteur OCT 2 (exemple : metformine, gabapentine et varénicline) peut entraîner une élévation des taux plasmatiques de ces médicaments.

La signification clinique de cet effet n'a pas été clairement définie, mais la prudence est de rigueur chez les patients recevant un traitement concomitant par ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Risques liés aux médicaments antiépileptiques en général

Il faut fournir un avis spécialisé aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme planifie une grossesse. Chez les femmes traitées en raison d'une épilepsie, il faut éviter un arrêt brutal de la thérapie par MAE car cela peut donner lieu à la survenue de convulsions de sevrage pouvant avoir de graves conséquences pour la femme et l'enfant à naître. Lorsque c'est possible, il faut accorder la préférence à la monothérapie car une thérapie par plusieurs MAE pourrait être associée à un risque plus élevé de malformations congénitales que la monothérapie, avec un risque variable selon les antiépileptiques associés.

Risques liés à la lamotrigine

Grossesse

De nombreuses données issues de femmes enceintes exposées à une monothérapie de lamotrigine pendant le premier trimestre de grossesse (plus de 8 700) n'indiquent aucune augmentation importante du risque de malformations congénitales majeures, y compris de fentes labiales. Les études réalisées chez l'animal ont révélé une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Si l'on estime que la thérapie par Lamotrigine EG s'avère nécessaire pendant la grossesse, on recommande d'utiliser la dose thérapeutique la plus faible possible.

La lamotrigine exerce un effet légèrement inhibiteur sur la dihydrofolate réductase et pourrait donc théoriquement donner lieu à un risque accru de lésions embryonnaires et fœtales en réduisant les taux d'acide folique. On peut envisager la prise d'acide folique lorsque la patiente planifie une grossesse ou au début de la grossesse.

Les modifications physiologiques survenant pendant la grossesse peuvent influencer les taux et/ou l'effet thérapeutique de la lamotrigine. On a rapporté une réduction des taux plasmatiques de lamotrigine pendant la grossesse, s'accompagnant d'un éventuel risque de perte de contrôle des crises. Après la naissance, les taux de lamotrigine peuvent augmenter rapidement, ce qui s'accompagne d'un risque d'effets indésirables liés à la dose. Il faut donc surveiller les concentrations sériques de lamotrigine avant, pendant et après la grossesse, ainsi que peu après la naissance. Si nécessaire, il faut adapter la dose afin de maintenir les concentrations sériques de lamotrigine au même niveau qu'avant la grossesse, ou l'adapter en fonction de la réponse clinique. De plus, après la naissance, il faut surveiller la survenue éventuelle d'effets indésirables liés à la dose.

Allaitement

Il a été rapporté que la lamotrigine passe dans le lait maternel à des concentrations fortement variables, entraînant chez les nourrissons des taux en lamotrigine totaux allant jusqu'à environ 50% de ceux de la mère. Par conséquent, chez certains nourrissons allaités, les concentrations sériques de lamotrigine peuvent atteindre des taux auxquels des effets pharmacologiques peuvent survenir.

Il faut mettre en balance les bénéfices éventuels de l'allaitement par rapport au risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson. Lorsqu'une femme décide d'allaiter pendant la thérapie par lamotrigine, il faut surveiller le nourrisson afin de détecter les éventuels effets indésirables, tels que la somnolence, une éruption cutanée ou une prise de poids insuffisante.

Fertilité

Les études animales n'ont révélé aucune altération de la fertilité par la lamotrigine (voir rubrique 5.3).

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

Etant donné qu'il existe une variation individuelle concernant la réponse à toute thérapie par MAE, les patients prenant lamotrigine pour traiter l'épilepsie doivent consulter leur médecin concernant les questions spécifiques relatives à la conduite de véhicules en cas d'épilepsie.

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Deux études réalisées chez des volontaires ont démontré que l'effet de la lamotrigine sur la coordination motrice visuelle fine, les mouvements oculaires, les mouvements de balancement du corps et les effets sédatifs subjectifs ne différaient pas de ceux observés avec le placebo. Lors des études cliniques réalisées avec la lamotrigine, on a rapporté des réactions indésirables de type neurologique, telles que des étourdissements et une diplopie. Les patients doivent donc vérifier la manière dont ils réagissent à la thérapie par lamotrigine avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables pour les indications d'épilepsie et de trouble bipolaire se basent sur les données disponibles issues d'études cliniques contrôlées et d'autres expériences cliniques. Ils sont mentionnés dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquence se basent sur les données d'études cliniques contrôlées (réalisées en monothérapie pour l'épilepsie (identifiées par le sigle †) et le trouble bipolaire (identifiées par le symbole §)). Lorsque les catégories de fréquence diffèrent entre les données des études cliniques sur l'épilepsie et le trouble bipolaire, la fréquence la plus élevée est mentionnée. Néanmoins, lorsqu'aucune donnée d'études cliniques n'est disponible, les catégories de fréquence étaient obtenues sur base d'autres expériences cliniques.

On a utilisé la convention suivante pour la classification des effets indésirables:

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anomalies hématologiques ¹ , notamment: neutropénie, leucopénie, anémie, thrombocytopénie, pancytopénie, anémie aplasique, agranulocytose, lymphohistiocytose hémophagocytaire (zie rubriek 4.4).	Très rare
	lymphadénopathie ¹ , Pseudolymphome.	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Syndrome d'hypersensibilité ²	Très rare
	Hypogammaglobulinémie	Fréquence indéterminée
Affections psychiatriques	Agressivité, irritabilité.	Fréquent
	Confusion, hallucinations, tics (moteurs et/ou vocaux).	Très rare
	Cauchemars.	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Céphalées ^{†§} .	Très fréquent
	Somnolence ^{†§} , étourdissements ^{†§} , tremblements [†] , insomnie [†] , agitation [§] .	Fréquent
	Ataxie [†] .	Peu fréquent
	Nystagmus [†] , méningite aseptique (voir rubrique 4.4).	Rare
	Instabilité, troubles moteurs, aggravation d'une maladie de Parkinson ³ , symptômes extrapyramidaux, choréoathétose [†] , augmentation de la fréquence des crises.	Très rare

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Affections oculaires	Diplopie †, vision trouble †.	Peu fréquent
	Conjonctivite.	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées †, vomissements †, diarrhée †, sécheresse buccale §.	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, dysfonction hépatique ⁴ , augmentation des valeurs obtenues aux tests de fonction hépatique.	Très rare
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite tubulo-interstitielle, néphrite tubulointerstitielle et uvéite aiguë	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée ^{5†§} .	Très fréquent
	Alopécie, réaction de photosensibilité.	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson §.	Rare
	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques).	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies §.	Fréquent
	Réactions de type lupus.	Très rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue †, douleur §, dorsalgies §.	Fréquent

Description de certains effets indésirables

¹ Les anomalies hématologiques et la lymphadénopathie peuvent être ou non associées à un syndrome DRESS (réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques) / le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Affections du système immunitaire).

² Des éruptions cutanées ont également été rapportées dans le cadre de ce syndrome, également appelé DRESS. Cette affection est associée à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, lymphadénopathie, œdème facial et anomalies hématologiques, hépatiques et rénales. Le syndrome montre un large spectre de sévérité clinique et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation Page 23 of 33 v73 = v72 + WS531 (Cardiac) Version 73 intravasculaire disséminée et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, lymphadénopathie) peuvent être observées alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. Si ces signes et symptômes surviennent, le patient doit être immédiatement examiné et Lamotrigine EG interrompu si une autre étiologie ne peut être établie (voir rubrique 4.4).

³ Ces effets ont été signalés au cours d'autres études cliniques.

On a rapporté que la lamotrigine peut aggraver les symptômes parkinsoniens chez des patients ayant une maladie de Parkinson préexistante, et on a rapporté des cas isolés d'effets extrapyramidaux et de choréoathétose chez des patients ne présentant pas cette affection sous-jacente.

⁴ Une dysfonction hépatique survient généralement en association avec des réactions d'hypersensibilité, mais des cas isolés ont été rapportés sans signes manifestes d'hypersensibilité.

⁵ Au cours d'études cliniques réalisées chez des adultes, une éruption cutanée est survenue chez jusqu'à 8 à 12 % des patients sous lamotrigine et chez 5 à 6 % des patients recevant un placebo. L'éruption cutanée a conduit à l'arrêt du traitement par lamotrigine chez 2 % des patients. L'éruption, généralement d'aspect maculo-papuleux, apparaît généralement au cours des huit premières semaines du traitement et se résout à l'arrêt du traitement par lamotrigine (voir rubrique 4.4).

On a rapporté des éruptions cutanées sévères et potentiellement fatales, incluant un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et une réaction médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS). Même si la majorité des patients se rétablissent à l'arrêt du traitement par lamotrigine, certains patients présentent des cicatrices irréversibles et on a rapporté de rares cas de décès (voir rubrique 4.4).

Le risque global d'éruption cutanée semble être fortement associé à:

- l'administration de doses initiales élevées de lamotrigine et au dépassement de l'augmentation progressive des doses recommandée lors de la thérapie par lamotrigine (voir rubrique 4.2)
- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2).

Des cas de réduction de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients recevant une thérapie à long terme de lamotrigine. Le mécanisme de l'effet de la lamotrigine sur le métabolisme osseux n'a pas été identifié.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles Madou
site internet: www.notifieruneffetindesirable.be ou adresse mail : ADR@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

On a rapporté une ingestion aiguë de doses 10 à 20 supérieures à la dose thérapeutique maximale, notamment des cas fatals. Le surdosage a donné lieu à la survenue de symptômes incluant un nystagmus, une ataxie, une altération de la conscience, des convulsions de type grand mal et un coma. Un élargissement du complexe QRS (retard de conduction intraventriculaire) a également été observé chez des patients victimes de surdosage. L'élargissement de plus de 100 msec de la durée du complexe QRS peut être associé à une toxicité plus sévère.

Traitement

En cas de surdosage, il faut hospitaliser le patient et lui administrer un traitement de soutien adéquat. Il faut instaurer une thérapie visant à réduire l'absorption (administration de charbon activé) si cela s'avère indiqué. Une prise en charge supplémentaire devra être instaurée selon l'état clinique du patient, en tenant compte des effets potentiels sur la conduction cardiaque (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'une thérapie lipidique intraveineuse peut être envisagée pour le traitement de la cardiotoxicité ne répondant pas suffisamment au bicarbonate de sodium. Il n'existe aucune expérience concernant le traitement d'un surdosage par hémodialyse. Chez six volontaires atteints d'insuffisance rénale, 20 % de la lamotrigine s'éliminait de l'organisme au cours d'une séance d'hémodialyse de 4 heures (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antiépileptiques divers, code ATC: N03AX09.

Mécanisme d'action

Les résultats des études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine bloque de manière usage- et voltage-dépendante les canaux à sodium voltage-dépendants. Elle inhibe les décharges répétées prolongées des neurones et inhibe la libération de glutamate (le neurotransmetteur jouant un rôle-clé dans la genèse des crises d'épilepsie). Il est probable que ces effets contribuent aux propriétés anticonvulsives de la lamotrigine.

Par contre, on ignore encore les mécanismes expliquant l'action thérapeutique exercée par la lamotrigine en cas de troubles bipolaires, même s'il est probable que les interactions avec les canaux à sodium voltage-dépendants sont importantes.

Effets pharmacodynamiques

Lors de tests conçus pour évaluer les effets des médicaments sur le système nerveux central, les résultats obtenus en utilisant des doses de 240 mg de lamotrigine administrées à des volontaires sains ne différaient pas de ceux obtenus avec le placebo, tandis que tant l'administration de 1000 mg de phénytoïne que l'administration de 10 mg de diazépam modifiaient significativement la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, augmentaient les mouvements de balancement du corps et produisaient des effets sédatifs subjectifs.

Lors d'une autre étude, l'administration de doses orales uniques de 600 mg de carbamazépine altérait significativement la coordination motrice visuelle fine et les mouvements oculaires, tout en augmentant les mouvements de balancement du corps et la fréquence cardiaque, tandis que les résultats obtenus avec des doses de 150 mg et 300 mg de lamotrigine ne différaient pas de ceux obtenus avec le placebo.

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

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

Efficacité et sécurité clinique

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

L'étude SCAB2003 était une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, à double comparateur, contrôlée par placebo et lithium, et à dose fixe, ayant évalué la prévention à long terme des rechutes et récurrences d'épisodes de dépression et/ou de manie chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et ayant présenté récemment ou présentant un épisode dépressif majeur. Une fois stabilisés par de la lamotrigine administrée en monothérapie ou en association, les patients ont été randomisés vers l'un des cinq groupes de traitement : lamotrigine (50, 200, 400 mg/jour), lithium (taux sériques de 0,8 à 1,1 mmol/l) ou placebo pendant 76 semaines au maximum (18 mois). Le critère principal d'évaluation était le « Délai d'intervention pour un épisode thymique (TIME) », l'intervention étant définie par un traitement pharmacologique complémentaire ou une sismothérapie (ou électroconvulsivothérapie, ECT). L'étude SCAB2006 avait une méthodologie similaire à celle de l'étude SCAB2003, mais différente de l'étude SCAB2003 par l'évaluation de doses flexibles de lamotrigine (100 à 400 mg/jour) et par l'inclusion de patients présentant un trouble bipolaire de type I qui devaient avoir présenté récemment ou présentaient un épisode maniaque. Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

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

« Proportion » de patients ne présentant aucun événement à la semaine 76						
	Etude SCAB2003 Bipolaire I			Etude SCAB2006 Bipolaire I		
Critère d'inclusion	Épisode dépressif majeur			Épisode maniaque majeur		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Sans intervention	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Valeur de p au test du Log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Sans dépression	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Valeur de p au test du Log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Sans manie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Valeur de p au test du Log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Au cours d'analyses d'argumentation évaluant le délai de survenue d'un premier épisode dépressif et le délai de survenue d'un premier épisode maniaque/hypomaniaque ou d'un épisode mixte, les patients traités par lamotrigine présentaient des délais de survenue d'un premier épisode dépressif significativement plus longs que les patients sous placebo, et la différence entre les traitements n'était pas statistiquement significative concernant le délai de survenue des épisode maniaques/hypomaniaques ou mixtes.

L'efficacité de la lamotrigine en association avec des stabilisateurs de l'humeur n'a pas été étudiée de manière adéquate.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 1 à 24 mois

L'efficacité et la tolérance de la lamotrigine en association dans le traitement des crises partielles chez les enfants de 1 à 24 mois ont été évaluées dans un petit essai de sevrage en double aveugle contrôlé par placebo. Le traitement a été initié chez 177 sujets selon un schéma d'augmentation des doses semblable à celui utilisé pour les enfants âgés de 2 à 12 ans. Comme les comprimés de 2 mg de lamotrigine

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

Au total, 256 sujets âgés de 1 à 24 mois ont été exposés à la lamotrigine à des doses allant de 1 à 15 mg/kg/jour pendant 72 semaines au maximum. Le profil de tolérance de la lamotrigine chez ces enfants âgés de 1 mois à 2 ans a été similaire à celui d'enfants plus âgés, à l'exception de l'aggravation cliniquement significative des crises (≥ 50 %), qui a été rapportée plus fréquemment chez les enfants de moins de 2 ans (26 %) que chez les enfants plus âgés (14 %).

Le syndrome de Lennox-Gastaut

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

La prévention des épisodes thymiques chez les enfants (10-12 ans) et adolescents (13-17 ans)

Une étude de sevrage randomisée, multicentrique, en groupes parallèles, contrôlée par placebo, en double aveugle a évalué l'efficacité et la sécurité de la lamotrigine à libération immédiate en traitement d'entretien complémentaire visant à retarder les épisodes de fluctuation de l'humeur chez les enfants et adolescents (filles et garçons âgés de 10 à 17 ans) diagnostiqués bipolaires de type I et en rémission ou dont l'état s'est amélioré après un épisode bipolaire alors qu'ils étaient sous traitement par lamotrigine en association avec un antipsychotique ou d'autres thymorégulateurs concomitants. Le résultat de l'analyse d'efficacité primaire (délai jusqu'à l'apparition d'un événement bipolaire) n'a pas atteint la signification statistique (p=0,0717), l'efficacité n'a donc pas été démontrée. En outre, les résultats concernant la sécurité ont montré une augmentation des cas de comportements suicidaires chez les patients traités par lamotrigine : 5 % (4 patients) du bras lamotrigine contre 0 dans le bras placebo (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau intestinal, sans aucun métabolisme de premier passage significatif. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2,5 heures après l'administration orale de lamotrigine. Le délai d'obtention des concentrations maximales est légèrement plus long après la prise d'aliments mais le degré d'absorption ne se modifie pas. Il existe une grande variabilité interindividuelle des concentrations maximales à l'état d'équilibre mais ces concentrations varient rarement pour un même individu.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 55 %; il est très improbable que le déplacement des sites de liaison protéique induise une toxicité.

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

Biotransformation

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

La lamotrigine stimule de manière modérée son propre métabolisme, en fonction de la dose. Néanmoins, il n'existe aucun élément indiquant que la lamotrigine modifie la pharmacocinétique des autres M AE et les données suggèrent que la survenue d'interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P₄₅₀ est peu probable.

Élimination

Chez des sujets sains, la clairance plasmatique apparente est d'environ 30 ml/min. La clairance de la lamotrigine est essentiellement métabolique, avec une élimination consécutive de dérivés glucuroconjugés dans l'urine. Moins de 10 % s'éliminent par voie urinaire sous forme inchangée. Seulement environ 2 % des substances dérivées de la lamotrigine s'éliminent par voie fécale. La clairance et la demi-vie sont indépendantes de la dose. Chez des sujets sains, on estime que la demi-vie plasmatique apparente est d'environ 33 heures (intervalle: 14 à 103 heures). Lors d'une étude réalisée chez des sujets atteints d'un syndrome de Gilbert, la clairance moyenne apparente était réduite de 32 % par rapport aux témoins normaux, mais les valeurs restaient dans l'intervalle observé au sein de la population générale.

L'administration concomitante d'autres médicaments modifie largement la demi-vie de la lamotrigine. La demi-vie moyenne est réduite à environ 14 heures lorsqu'on l'administre avec des médicaments induisant la glucuroconjugaison tels que la carbamazépine et la phénytoïne, et est augmentée à une moyenne d'environ 70 heures lorsqu'on l'administre simultanément avec le valproate seul (voir rubrique 4.2).

Linéarité

La pharmacocinétique de la lamotrigine est linéaire jusqu'à des doses de 450 mg, la dose unique testée la plus élevée.

Populations particulières de patients

Enfants

La clairance ajustée au poids corporel est plus élevée chez les enfants que chez les adultes, avec les valeurs les plus élevées chez les enfants de moins de cinq ans. La demi-vie de la lamotrigine est généralement plus courte chez les enfants que chez les adultes, avec une valeur moyenne d'environ 7 heures lorsqu'on l'administre avec des médicaments inducteurs enzymatiques tels que la carbamazépine et la phénytoïne et une augmentation des valeurs moyennes de 45 à 50 heures lorsqu'on l'administre avec le valproate seul (voir rubrique 4.2).

Enfants âgés de 2 à 26 mois

Chez 143 patients pédiatriques âgés de 2 à 26 mois, pesant entre 3 et 16 kg, la clairance était réduite par rapport aux enfants plus âgés ayant le même poids corporel et recevant des doses orales similaires par kg de poids corporel à celles des enfants de plus de 2 ans. On estimait que la demi-vie moyenne était de 23 heures chez les enfants de moins de 26 mois sous thérapie par inducteurs enzymatiques, de 136 heures lorsqu'on administre simultanément le valproate et de 38 heures chez les sujets traités sans inducteurs/inhibiteurs enzymatiques. Concernant la clairance orale, la variabilité interindividuelle était élevée dans le groupe des patients pédiatriques âgés de 2 à 26 mois (47 %). Chez les enfants âgés de 2 à 26 mois, les valeurs prédites des concentrations sériques étaient généralement du même ordre que celles des enfants plus âgés, même s'il est probable d'observer des taux plus élevés de C_{max} chez certains enfants ayant un poids corporel inférieur à 10 kg.

Patients âgés

Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant tant des patients jeunes que des patients âgés atteints d'épilepsie et inclus dans les mêmes études, indiquaient que la clairance de la lamotrigine ne se modifiait pas de manière cliniquement significative. Après l'administration de doses uniques, la clairance apparente diminuait de 12 %, passant de 35 ml/min à l'âge de 20 ans à 31 ml/min à l'âge de 70 ans. Après 48 semaines de traitement, la réduction était de 10 %, de 41 à 37 ml/min entre les

groupes de patients jeunes et de patients âgés. De plus, on a étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 sujets âgés sains après l'administration d'une dose unique de 150 mg. Chez les sujets âgés, la clairance moyenne (0,39 ml/min/kg) se situe dans l'intervalle des valeurs moyennes pour la clairance (0,31 à 0,65 ml/min/kg), mesurées lors de neuf études réalisées chez des adultes non âgés après l'administration de doses uniques de 30 à 450 mg.

Insuffisance rénale

On a administré une dose unique de 100 mg de lamotrigine à douze volontaires atteints d'insuffisance rénale chronique et à six autres individus subissant une hémodialyse. Les clairances moyennes étaient de 0,42 ml/min/kg (insuffisance rénale chronique), 0,33 ml/min/kg (entre les séances d'hémodialyse) et 1,57 ml/min/kg (pendant l'hémodialyse), par rapport à une valeur de 0,58 ml/min/kg chez des volontaires sains. Les demi-vies plasmatiques moyennes étaient de 42,9 heures (insuffisance rénale chronique), 57,4 heures (entre les séances d'hémodialyse) et 13,0 heures (pendant l'hémodialyse), par rapport à une valeur de 26,2 heures chez des volontaires sains. En moyenne, environ 20 % (intervalle = 5,6 à 35,1) de la quantité de lamotrigine présente dans l'organisme s'éliminait pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures. Pour cette population de patients, il faut déterminer les doses initiales de lamotrigine sur base des médicaments pris simultanément par le patient; une réduction des doses d'entretien peut s'avérer efficace chez les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique

Une étude pharmacocinétique en dose unique a été réalisée chez 24 sujets ayant des degrés variés d'insuffisance hépatique et chez 12 sujets sains témoins. La clairance apparente médiane de la lamotrigine était de 0,31, 0,24 ou 0,10 ml/min/kg chez les patients ayant respectivement une insuffisance hépatique de grade A, B ou C (classification de Child-Pugh) et de 0,34 ml/min/kg chez les témoins sains. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, il faut généralement réduire les doses initiales, d'augmentation progressive de la dose et d'entretien (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Au cours d'études de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement réalisées chez des rongeurs et des lapins, on n'a observé aucun effet tératogène mais on a constaté une réduction du poids fœtal et un retard d'ossification du squelette, à des niveaux d'exposition inférieurs ou similaires à l'exposition clinique prévue. Etant donné que des niveaux d'exposition plus élevés n'ont pas pu être testés chez l'animal en raison de la sévérité de la toxicité maternelle, le potentiel tératogène de la lamotrigine n'a pas été étudié au-delà de l'exposition clinique.

Chez le rat, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale lorsqu'on administrait la lamotrigine en fin de grossesse et pendant la phase postnatale précoce. Ces effets ont été observés en dessous de l'exposition clinique attendue.

Chez des rats juvéniles, un effet sur l'apprentissage dans le test du labyrinthe de Biel, un léger retard dans la séparation balano-préputiale et la perméabilité vaginale ainsi qu'une diminution du gain de poids corporel postnatal chez les animaux F1 ont été observés à des expositions inférieures aux expositions thérapeutiques chez les adultes humains, sur base de la surface corporelle.

Les études animales n'ont révélé aucune altération de la fertilité par la lamotrigine. Chez le rat, la lamotrigine réduisait les taux d'acide folique chez le fœtus. On admet qu'un déficit en acide folique est associé à un risque accru de malformations congénitales, tant chez l'animal que chez l'être humain.

La lamotrigine induisait une inhibition liée à la dose du courant à l'extrémité des canaux hERG dans des cellules embryonnaires rénales humaines. La CI50 était environ neuf fois supérieure à la concentration

thérapeutique maximale libre. Chez l'animal, la lamotrigine n'induisait aucun allongement de l'intervalle QT, à des expositions allant jusqu'à environ deux fois la concentration thérapeutique maximale libre. Lors d'une étude clinique, on n'a observé aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'intervalle QT chez des volontaires sains adultes (voir rubrique 5.1).

Des études in vitro montrent que la lamotrigine possède une activité antiarythmique de classe IB à des concentrations thérapeutiquement pertinentes. Elle inhibe les canaux sodiques cardiaques chez l'humain, avec une cinétique d'activation et de désactivation rapide et une forte dépendance au voltage, ce qui est cohérent avec d'autres agents antiarythmiques de classe IB. À des doses thérapeutiques, la lamotrigine n'a pas ralenti la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe QRS) chez des sujets sains, lors d'une étude approfondie de l'intervalle QT. Toutefois, chez les patients atteints d'une maladie cardiaque structurelle ou fonctionnelle cliniquement importante, la lamotrigine pourrait ralentir la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe QRS) et induire une pro-arythmie (voir rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Crospovidone
Acésulfame potassium (E950)
Arôme orange
Mannitol (E421)
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryle sodique

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 90, 100 et 200 comprimés dans une plaquette en Al/Al.

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 et 200 comprimés dans une plaquette en Al/PVC/Aclar.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA

Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lamotrigine EG 25 mg comprimés dispersibles:

BE274443 (plaquette en Al/Al)

BE274434 (plaquette en Al/PVC/Aclar)

Lamotrigine EG 50 mg comprimés dispersibles:

BE274425 (plaquette en Al/Al)

BE274416 (plaquette en Al/PVC/Aclar)

Lamotrigine EG 100 mg comprimés dispersibles:

BE274407 (plaquette en Al/Al)

BE274382 (plaquette en Al/PVC/Aclar)

Lamotrigine EG 200 mg comprimés dispersibles:

BE274373 (plaquette en Al/Al)

BE274075 (plaquette en Al/PVC/Aclar)

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

Date de première autorisation: 27/06/2005

Date de dernier renouvellement: 13/07/2010

10. DATE D'APPROBATION DU TEXTE

01/2024