RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lambipol 25 mg comprimés à croquer/dispersibles.
Lambipol 50 mg comprimés à croquer/dispersibles.
Lambipol 100 mg comprimés à croquer/dispersibles.
Lambipol 200 mg comprimés à croquer/dispersibles.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer/dispersible de Lambipol 25 mg contient 25 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé à croquer/dispersible de Lambipol 50 mg contient 50 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé à croquer/dispersible de Lambipol 100 mg contient 100 mg de lamotrigine.
Chaque comprimé à croquer/dispersible de Lambipol 200 mg contient 200 mg de lamotrigine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer/dispersible.

Comprimés à croquer/dispersibles à 25 mg :
Comprimés super-elliptiques de 5,2 mm, multifacettes, blancs à blanchâtres avec une odeur de cassis, portant la mention « GSCL5 » sur une face et la mention « 25 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

Comprimés à croquer/dispersibles à 50 mg :
Comprimés super-elliptiques de 6,6 mm, multifacettes, blancs à blanchâtres avec une odeur de cassis, portant la mention « GSCX7 » sur une face et la mention « 50 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

Comprimés à croquer/dispersibles à 100 mg :
Comprimés super-elliptiques de 8,3 mm, multifacettes, blancs à blanchâtres avec une odeur de cassis, portant la mention « GSCL7 » sur une face et la mention « 100 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

Comprimés à croquer/dispersibles à 200 mg :
Comprimés super-elliptiques de 10,4 mm, multifacettes, blancs à blanchâtres avec une odeur de cassis, portant la mention « GSEC5 » sur une face et la mention « 200 » sur l'autre face. Les comprimés peuvent être légèrement marbrés.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Epilepsie

Adultes et adolescents âgés de 13 ans et plus

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

Enfants et adolescents de 2 à 12 ans

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

Troubles bipolaires

Adultes âgés de 18 ans et plus

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Les comprimés à croquer/dispersibles de Lambipol peuvent être croqués ou dissous dans un petit volume d'eau (assez pour recouvrir tout le comprimé) ou avalés entiers avec un peu d'eau. N'administrez jamais une partie seulement d'un comprimé à croquer/dispersible.

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

Réintroduction du traitement
Les prescripteurs doivent évaluer le besoin d'augmenter la dose jusqu'à la posologie d'entretien en cas de réintroduction du traitement chez les patients ayant arrêté de prendre Lambipol quelle qu'en soit la raison, étant donné le risque d'éruption cutanée sévère associé à des posologies initiales élevées et excédant le schéma d'augmentation de dose recommandé pour la lamotrigine (voir rubrique 4.4). Plus le temps écoulé depuis la dernière prise est grand, plus il faut prendre en considération l'augmentation de la dose jusqu'à la posologie d'entretien. Quand le temps d'arrêt de la prise de lamotrigine excède 5 demi-vies (voir rubrique 5.2), Lambipol doit généralement être augmenté jusqu'à la posologie d'entretien selon le schéma approprié.

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

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

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

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

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
Monothérapie :	25 mg/jour (1 prise par jour)	50 mg/jour (1 prise par jour)	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale 500 mg/jour ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée
Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine– voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	12,5 mg/jour (donné par prise de 25 mg 1 jour sur 2)	25 mg/jour (1 prise par jour)	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 25 à 50 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/jour (1 prise par jour)	100 mg/jour (en 2 prises par jour)	200 - 400 mg/jour (en 2 prises par jour) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale 700 mg/jour ont été nécessaires chez certains patients pour atteindre la réponse désirée
Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	25 mg/jour (1 prise par jour)	50 mg/jour (1 prise par jour)	100 - 200 mg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre le niveau d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée.			

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

Type de traitement	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	Posologie habituelle d'entretien
Monothérapie des absences typiques :	0,3 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	0,6 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	1 - 15 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
Traitement en association AVEC le valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine – voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	0,15 mg/kg/jour (1 prise par jour)	0,3 mg/kg/jour (1 prise par jour)	1 - 5 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 0,3 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
Traitement en association SANS le valproate et AVEC inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec : phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/ jour (en 2 prises par jour)	1,2 mg/kg/jour (en 2 prises par jour)	5 - 15 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 1,2 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 400 mg/jour
Traitement en association SANS le valproate et SANS inducteur de la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) **:**			
Cette posologie doit être utilisée avec d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine	0,3 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	0,6 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour)	1 - 10 mg/kg/jour (en 1 ou 2 prises par jour) Pour atteindre la posologie d'entretien, les doses peuvent être augmentées par paliers maximum de 0,6 mg/kg/jour toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre la réponse optimale, avec une dose d'entretien maximale de 200 mg/jour
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée de lamotrigine en cas d'association au valproate doit être appliquée.			

** S'il est impossible d'atteindre la dose de lamotrigine calculée avec des comprimés entiers, il convient d'arrondir la dose au comprimé complet le plus proche.

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

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

Enfants de moins de 2 ans
Les données concernant la tolérance et l'efficacité de la lamotrigine en association à un autre traitement dans les crises partielles des enfants âgés de 1 mois à 2 ans sont limitées (voir rubrique 4.4). Il n'y a aucune donnée chez les enfants de moins d'un mois. Par conséquent, l'utilisation de Lambipol n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 2 ans. S'il est néanmoins décidé de traiter sur la base des besoins cliniques, voir les rubriques 4.4, 5.1 et 5.2.

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

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

* La posologie cible de stabilisation variera selon la réponse clinique

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

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

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

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

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

Il n'y a aucune expérience clinique dans l'ajustement de posologie quotidienne de la lamotrigine suite à l'ajout d'autres médicaments dans le traitement des troubles bipolaires.
Cependant, sur la base des études d'interactions avec d'autres médicaments, les recommandations suivantes peuvent être faites :

Type de traitement	Dose actuelle de stabilisation de la lamotrigine (avant l'ajout)	Semaine 1 (démarrage au moment de l'ajout)	Semaine 2	Semaine 3 et suivantes
Ajout du valproate (inhibiteur de la glucuronisation de la lamotrigine – voir rubrique 4.5), selon la dose actuelle de lamotrigine **:**				
Cette posologie doit être utilisée avec le valproate sans tenir compte de tout autre traitement concomitant	200 mg/jour	100 mg/jour	Maintenir cette posologie (100 mg/jour)	
	300 mg/jour	150 mg/jour	Maintenir cette posologie (150 mg/jour)	
	400 mg/jour	200 mg/jour	Maintenir cette posologie (200 mg/jour)	
Ajout d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine chez les patients NE prenant PAS de valproate (voir rubrique 4.5), selon la dose actuelle de lamotrigine **:**				
Cette posologie doit être utilisée sans le valproate mais avec: phénytoïne carbamazépine phénobarbital primidone rifampicine lopinavir/ritonavir	200 mg/jour	200 mg/jour	300 mg/jour	400 mg/jour
	150 mg/jour	150 mg/jour	225 mg/jour	300 mg/jour
	100 mg/jour	100 mg/jour	150 mg/jour	200 mg/jour
Ajout des médicaments qui N'inhibent ou N'induisent PAS significativement la glucuronisation de la lamotrigine (voir rubrique 4.5) **:**				
Cette posologie doit être utilisée lorsque d'autres médicaments qui n'inhibent ou n'induisent pas significativement la glucuronisation de la lamotrigine sont ajoutés.	Maintenir la posologie cible atteinte durant l'augmentation de la dose (200 mg/jour ; intervalle posologique 100 à 400 mg/jour)			
Chez les patients prenant des médicaments dont l'interaction pharmacocinétique avec la lamotrigine n'est pas connue actuellement (voir rubrique 4.5), la posologie recommandée en cas d'association au valproate doit être appliquée.				

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

Enfants et adolescents de moins de 18 ans
L'utilisation de Lambipol n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans étant donné qu'une étude de retrait randomisée n'a démontré aucune efficacité significative et a mis en évidence une augmentation des cas de comportements suicidaires (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Recommandations posologiques générales pour Lambipol dans les populations particulières de patients

Femmes sous contraception hormonale
L'utilisation de l'association éthinylestradiol / lévonorgestrel (30 µg / 150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine, entraînant une diminution des taux de lamotrigine. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) peut être nécessaire pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.
Durant la semaine sans prise de pilule, un doublement des taux de lamotrigine a été observé. Des effets indésirables dose-dépendants ne peuvent être exclus. Il faut prendre en considération l'utilisation d'une contraception sans semaine sans prise de pilule comme traitement de première intention (par exemple, contraceptifs hormonaux continus ou méthodes non hormonales ; voir rubriques 4.4 et 4.5).

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

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

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

Instauration de la lamotrigine chez les patientes prenant déjà une contraception hormonale
Les augmentations posologiques doivent suivre les recommandations posologiques normales décrites dans les tableaux.

Instauration et arrêt d'une contraception hormonale chez les patientes prenant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et PRENANT des inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine
Un ajustement à la posologie recommandée d'entretien de lamotrigine peut ne pas être nécessaire.

Utilisation avec d'autres produits contenant des œstrogènes
D'autres traitements contenant des œstrogènes, tels que les traitements hormonaux substitutifs (THS), pourraient interférer avec la lamotrigine. Par conséquent, une surveillance clinique étroite de l'efficacité de la lamotrigine, y compris des mesures de la concentration de lamotrigine, pourrait être instaurée afin de contribuer à déterminer l'ajustement posologique considéré comme approprié (voir rubrique 4.4*).*

Utilisation avec l'association atazanavir/ritonavir
Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation posologique de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association atazanavir/ritonavir.
Chez les patients prenant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association atazanavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si l'association atazanavir/ritonavir est arrêtée. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association atazanavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Utilisation avec l'association lopinavir/ritonavir
Aucun ajustement du schéma recommandé d'augmentation posologique de la lamotrigine ne devrait être nécessaire lorsque la lamotrigine est ajoutée à un traitement en cours par l'association lopinavir/ritonavir.
Chez les patients prenant déjà une posologie d'entretien de lamotrigine et ne prenant pas d'inducteurs de la glucuronisation de la lamotrigine, il pourra être nécessaire d'augmenter la posologie de lamotrigine si un traitement par l'association lopinavir/ritonavir est ajouté, ou diminuer la posologie de lamotrigine si l'association lopinavir/ritonavir est arrêtée. La surveillance des concentrations plasmatiques de lamotrigine devra être effectuée avant et pendant les 2 semaines suivant l'instauration ou l'arrêt d'un traitement par l'association lopinavir/ritonavir, afin de voir si un ajustement posologique de la lamotrigine est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Personnes âgées (plus de 65 ans)
Aucune adaptation posologique à partir du schéma recommandé n'est requise. La pharmacocinétique de la lamotrigine dans cette population ne diffère pas significativement de la population adulte non âgée (voir rubrique 5.2).

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

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

Mode d'administration

Voie orale.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Eruption cutanée

Des effets indésirables cutanés ont été signalés, ils sont généralement survenus dans les 8 premières semaines après l'instauration du traitement par la lamotrigine.
Si la majorité des éruptions sont bénignes et transitoires, des éruptions cutanées graves nécessitant une hospitalisation et un arrêt de la lamotrigine

ont également été rapportées. Ces dernières ont inclus des éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (ou NET : nécrolyse épidermique toxique) et des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ; également connues sous le nom de syndrome d'hypersensibilité (SH) (voir rubrique 4.8).

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

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

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

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

- des posologies initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'augmentation posologique recommandé pour le traitement par la lamotrigine (voir rubrique 4.2)
- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2).

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

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) qui développent une éruption doivent être rapidement évalués et Lambipol doit être arrêté immédiatement à moins que l'éruption ne soit clairement pas liée à la lamotrigine. Il est recommandé de ne pas réintroduire Lambipol chez les patients l'ayant interrompu en raison d'une éruption associée à un traitement antérieur par la lamotrigine, à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque. Un traitement par la lamotrigine ne sera jamais réinstauré chez le patient qui a développé un SSJ, NET ou DRESS suite à l'utilisation de lamotrigine.

L'éruption cutanée a également été rapportée dans le cadre d'un syndrome DRESS, également connu sous le nom de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Cette affection est associée à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, lymphadénopathie, œdème facial, anomalies hématologiques, hépatiques et rénales et méningite aseptique (voir rubrique 4.8). Le syndrome montre un large spectre de sévérité clinique et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) 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 Lambipol interrompu si une autre étiologie ne peut être établie.

La méningite aseptique était réversible dans la plupart des cas à l'arrêt du traitement, mais elle a récidivé dans un certain nombre de cas après réexposition à la lamotrigine. La réexposition a entraîné la réapparition rapide des symptômes, fréquemment plus sévères. La lamotrigine ne doit pas être réadministrée chez les patients ayant arrêté le traitement en raison d'une méningite aseptique associée à un traitement préalable par la 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 hypertriglycéridémie 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

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

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

Les patients atteints de troubles bipolaires peuvent présenter une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'émergence d'idées ou comportements suicidaires, qu'ils prennent ou non des médicaments pour les troubles bipolaires, y compris Lambipol. De ce fait, les patients sous Lambipol pour des troubles bipolaires doivent être étroitement surveillés afin de détecter toute aggravation clinique (incluant le développement de nouveaux symptômes) et tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, particulièrement à l'instauration du traitement, ou lors de modifications posologiques. Certains patients, tels que ceux ayant des antécédents d'idées ou de comportements suicidaires, les jeunes adultes, et ceux exprimant un degré significatif d'idées suicidaires avant le début du traitement, peuvent être plus à risque de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide, et doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pendant le traitement.

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

Effets des produits contenant des œstrogènes, y compris les contraceptifs hormonaux, sur l'efficacité de la lamotrigine

L'utilisation de l'association éthinylestradiol / lévonorgestrel (30 µg / 150 µg) multiplie environ par 2 la clairance de la lamotrigine, entraînant une diminution des taux de lamotrigine (voir rubrique 4.5). Une diminution des taux de lamotrigine a été associée à une perte de contrôle des crises. Après titration, une augmentation de la posologie d'entretien de la lamotrigine (jusqu'à 2 fois la dose initiale) sera nécessaire dans la plupart des cas pour atteindre la réponse thérapeutique maximale.
Lors de l'arrêt d'un contraceptif hormonal, la clairance de la lamotrigine peut être réduite de moitié.
Des augmentations de taux de lamotrigine peuvent être associées à des effets indésirables dose-dépendants. Les patients doivent être suivis en conséquence.

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

Les interactions entre la lamotrigine et d'autres contraceptifs oraux ou d'autres traitements contenant des œstrogènes (tels que les THS) n'ont pas été étudiées, bien qu'ils puissent affecter de la même façon les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine.

Effets de la lamotrigine sur l'efficacité des contraceptifs hormonaux

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

Dihydrofolate réductase

La lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase et pourrait donc interférer avec le métabolisme des folates lors d'un traitement à long terme (voir rubrique 4.6).
Toutefois, dans le cadre d'une utilisation prolongée chez l'humain, la lamotrigine n'a pas induit de changements significatifs de la concentration en hémoglobine, du volume globulaire moyen, ou des concentrations en folate sérique ou des hématies à 1 an, ni de changements significatifs de la concentration en folate des hématies à 5 ans.

Insuffisance rénale

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

Patients prenant d'autres spécialités contenant de la lamotrigine

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

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

Excipients

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

Précautions relatives à l'épilepsie

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

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

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

Les crises myocloniques peuvent être aggravées par la lamotrigine.

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

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

Précautions relatives aux troubles bipolaires

Enfants et adolescents de moins de 18 ans
Le traitement par antidépresseurs est associé à une augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les enfants et les adolescents atteints de troubles dépressifs majeurs et d'autres troubles psychiatriques.

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

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

Les 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 des médicaments sur la concentration de lamotrigine

Médicaments qui augmentent la concentration de lamotrigine	Médicaments qui diminuent la concentration de lamotrigine	Médicaments ayant peu ou pas d'effet sur la concentration de lamotrigine
Valproate	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazole
	Carbamazépine	Buproprion
	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 la rubrique 4.4

Interactions avec les antiépileptiques

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

Certains AE (tels que phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital et 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 un traitement concomitant avec la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la primidone, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

Les concentrations plasmatiques résiduelles de la lamotrigine à l'état d'équilibre n'ont pas été affectées par l'administration concomitante de prégabaline (200 mg, 3 fois par jour). Il n'y a aucune interaction pharmacocinétique entre la lamotrigine et la prégabaline.

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

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

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 pérampanel chez des patients épileptiques avec crises partielles et crises généralisées tonico-cloniques primaires, la plus élevée des doses de pérampanel évaluées (12 mg/jour) a augmenté la clairance de la lamotrigine d'un pourcentage inférieur à 10 %.

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

Interactions avec d'autres agents psychoactifs

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

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

Dans une étude chez des volontaires adultes sains, une dose de 15 mg d'olanzapine a réduit l'ASC et la C_{max} de la lamotrigine de respectivement 24 % et 20 % en moyenne. La lamotrigine à 200 mg n'a pas affecté la pharmacocinétique de l'olanzapine.

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

Dans une étude portant sur 18 patients adultes atteints d'un trouble bipolaire de type I recevant un schéma d'administration fixe de lamotrigine (100-400 mg/jour), la posologie de l'aripiprazole a été augmentée, sur une période de 7 jours, de 10 mg/jour à une dose cible de 30 mg/jour. Cette posologie a été poursuivie pendant les 7 jours suivants à raison d'une prise quotidienne. Une réduction moyenne d'environ 10% de la C_{max} et de l'ASC de la lamotrigine a été observée.

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

Interactions avec les contraceptifs hormonaux

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

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

Interactions avec d'autres médicaments

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

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

Dans une étude chez des volontaires adultes sains, l'association atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrée pendant 9 jours a réduit l'ASC et la C_{max} plasmatiques de la lamotrigine (dose unique de 100 mg) en moyenne de 32% et 6%, respectivement.
Chez les patients recevant un traitement concomitant avec l'association atazanavir/ritonavir, le schéma posologique approprié doit être appliqué (voir rubrique 4.2).

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 µM. 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 pertinence clinique de ces observations n'a pas été clairement établie, mais la prudence est de mise chez les patients recevant simultanément ces médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Risque lié aux antiépileptiques en général

L'avis d'un spécialiste doit être donné aux femmes en âge de procréer. Le traitement antiépileptique doit être réévalué lorsqu'une femme envisage une grossesse. Chez les femmes traitées pour une épilepsie, un arrêt brutal du traitement par AE doit être évité car cela peut entraîner la réapparition de crises dont les conséquences pour la mère et le fœtus peuvent être graves.
La monothérapie doit être privilégiée autant que possible car un traitement par plusieurs AE pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales qu'une monothérapie, en fonction des antiépileptiques associés.

Risque lié à la lamotrigine

Grossesse
Une grande quantité de données sur les femmes enceintes exposées à une monothérapie de lamotrigine pendant le premier trimestre de la grossesse (plus de 8700) n'ont pas montré d'augmentation substantielle du risque de malformations congénitales majeures, y compris les fentes orales. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur le développement (voir rubrique 5.3).

Si un traitement par Lambipol est jugé nécessaire durant la grossesse, la dose thérapeutique la plus faible est recommandée.

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

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

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

Les bénéfices potentiels de l'allaitement doivent être évalués par rapport au risque potentiel de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. Si une femme décide d'allaiter son enfant pendant qu'elle est traitée par lamotrigine, il faudra surveiller les effets indésirables chez le nourrisson, tels que la somnolence, une éruption cutanée ou une prise de poids insuffisante.

Fertilité
Des études effectuées chez l'animal n'ont révélé aucune altération de la fertilité due à la lamotrigine (voir rubrique 5.3.).

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Deux études chez des volontaires ont montré que les effets de la lamotrigine sur la coordination motrice visuelle fine, les mouvements oculaires, le balancement du corps et les effets sédatifs subjectifs ne sont pas différents de ceux du placebo. Dans les essais cliniques avec la lamotrigine, des effets indésirables à caractère neurologique, tels que des sensations vertigineuses et une diplopie, ont été rapportés. Par conséquent, les patients doivent voir dans quelle mesure le traitement par Lambipol les affecte avant de conduire ou d'utiliser une machine.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés dans le cadre du traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires s'appuient sur les données disponibles provenant des études cliniques contrôlées et d'autres expériences cliniques, et sont mentionnés dans le tableau ci-dessous. Les catégories de fréquence proviennent des études cliniques contrôlées (épilepsie en monothérapie (identifiées par †) et troubles bipolaires (identifiées par §)). Lorsque les catégories de fréquence diffèrent entre les données des essais cliniques de l'épilepsie et celles des troubles polaires, la fréquence la plus élevée est mentionnée. Cependant, lorsqu'on ne dispose pas de données d'études cliniques contrôlées, les catégories de fréquence sont obtenues à partir d'autres expériences cliniques.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 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	Effet indésirable	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anomalies hématologiques[1] y compris neutropénie, leucopénie, anémie, thrombopénie, pancytopénie, anémie aplasique, agranulocytose	Très rare
	Lympho-histiocytose hémophagocytaire (voir rubrique 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 du mouvement, aggravation d'une maladie de Parkinson[3], effets extrapyramidaux, choréo-athétose†, augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie	Très rare
Affections oculaires	Diplopie†, vision trouble†	Peu fréquent
	Conjonctivite	Rare
Affections gastro-intestinales	Nausées†, vomissements†, diarrhées†, sécheresse buccale§	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Insuffisance hépatique, dysfonction hépatique[4], augmentations des valeurs des tests fonctionnels hépatiques	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée[5]†§	Très fréquent
	Alopécie, réaction de photosensibilité	Peu fréquent
	Érythème polymorphe, Syndrome de Stevens–Johnson§	Rare
	Nécrolyse épidermique toxique	Très rare
	Réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques[2] (DRESS)	Très rare
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies§	Fréquent
	Réactions de type lupus	Très rare
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite tubulo-interstitielle, néphrite tubulo-interstitielle et uvéite aiguë	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue†, douleur§, dorsalgie§	Fréquent

Description de réactions indésirables sélectionnées

[1]Les anomalies hématologiques et la lymphadénopathie peuvent être ou non associées au syndrome DRESS (réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques) / syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (voir rubrique 4.4 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 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 Lambipol interrompu si une autre étiologie ne peut être établie (voir rubrique 4.4).

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

[4]Un dysfonctionnement hépatique survient généralement en association avec des réactions d'hypersensibilité, mais des cas isolés ont été rapportés sans signes manifestes d'hypersensibilité.

[5]Lors des essais cliniques chez l'adulte, une éruption cutanée est apparue chez 8-12 % des patients sous lamotrigine et chez 5-6 % des patients sous placebo. L'éruption cutanée a entraîné l'interruption du traitement par la lamotrigine chez 2 % des patients. L'éruption cutanée, qui présente habituellement un aspect maculopapuleux, survient habituellement dans les huit semaines suivant le début du traitement et disparait à l'arrêt de Lambipol (voir rubrique 4.4).

Des éruptions cutanées graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, incluant le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) et les réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportées. Bien que la majorité guérissent à l'arrêt du traitement par la lamotrigine, quelques patients ont des séquelles irréversibles et de rares cas de décès ont été associés (voir rubrique 4.4).

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

- des doses initiales de lamotrigine élevées et dépassant le schéma d'augmentation posologique recommandé (voir rubrique 4.2)
- l'utilisation concomitante de valproate (voir rubrique 4.2).

Des cas de diminution de la densité minérale osseuse, d'ostéopénie, d'ostéoporose et de fractures ont été rapportés chez des patients traités de façon prolongée par la lamotrigine. Le mécanisme responsable des effets 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 le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes et signes

Des ingestions de doses massives excédant de 10 à 20 fois la dose thérapeutique maximale ont été rapportées, y compris avec des issues fatales. Le surdosage a conduit à des symptômes comprenant nystagmus, ataxie, trouble de la conscience, crise épileptique tonico-clonique et coma. Un élargissement du complexe QRS (retard de conduction intraventriculaire) et un allongement de l'intervalle QT ont également été constatés chez les patients en surdosage. Un élargissement du complexe QRS de plus de 100 ms peut être associé à une toxicité plus sévère.

Traitement

En cas de surdosage, il convient d'hospitaliser le patient et de lui administrer le traitement de soutien adéquat. Un traitement visant à diminuer l'absorption (charbon activé) devra être mis en place, si cela est indiqué. Une prise en charge supplémentaire devra être instaurée selon l'état clinique du patient, compte tenu 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'y a pas de données concernant le traitement d'un surdosage par hémodialyse. Chez six volontaires insuffisants rénaux, 20 % de la lamotrigine a été éliminée de l'organisme pendant une séance d'hémodialyse de 4 heures (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antiépileptiques, code ATC : N03AX09.

Mécanisme d'action

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

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

Effets pharmacodynamiques

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

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

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 cliniques

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 ayant évalué l'efficacité de la lamotrigine dans la prévention des épisodes thymiques chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I

'Proportion' de patients sans évènement à la semaine 76

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

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

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

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 avec un effet de premier passage hépatique négligeable. Le pic plasmatique est atteint environ 2,5 heures après l'administration orale de la lamotrigine. La nourriture retarde légèrement le pic de concentration plasmatique mais sans modifier la quantité absorbée.
Il existe une grande variation interindividuelle des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre mais les concentrations pour un même individu varient rarement.

Distribution

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

Le volume de distribution est compris entre 0,92 et 1,22 l/kg.

Biotransformation

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

La lamotrigine induit son propre métabolisme de façon modérée et dose-dépendante.
Toutefois, il est peu probable que la lamotrigine affecte la pharmacocinétique des autres AE et les données suggèrent que les interactions entre la lamotrigine et les médicaments métabolisés par les enzymes du cytochrome P_{450} sont peu probables.

Elimination

La clairance plasmatique apparente chez le sujet sain est d'environ 30 ml/min. La clairance de la lamotrigine est initialement métabolique, avec l'élimination consécutive de dérivés glucuronoconjugués dans les urines. Moins de 10 % sont excrétés sous forme inchangée dans les urines. Seulement 2 % environ des métabolites sont excrétés dans les fèces.
La clairance et la demi-vie sont indépendantes de la dose administrée. La demi-vie plasmatique apparente chez le sujet sain est estimée à approximativement 33 heures (valeurs limites allant de 14 à 103 heures). Dans une étude chez des sujets atteints du syndrome de Gilbert, la clairance apparente moyenne a été réduite de 32 % par rapport au groupe témoin, mais les valeurs sont restées dans les valeurs limites de la population générale.

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

Linéarité

La pharmacocinétique de la lamotrigine est linéaire jusqu'à 450 mg, ce qui correspond à la plus haute dose unique testée.

Populations particulières

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

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

Sujets âgés
Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population incluant des patients épileptiques jeunes et âgés ayant participés aux mêmes essais cliniques, montrent que la clairance de la lamotrigine n'est pas modifiée de façon cliniquement significative. Après administration de doses uniques, la clairance apparente diminue de 12% et passe de 35 ml/min chez les patients de 20 ans à 31 ml/min chez les patients de 70 ans. Après un traitement de 48 semaines, elle diminue de 10% et passe de 41 ml/min chez les patients jeunes à 37 ml/min chez les patients âgés. De plus, les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine ont été étudiés chez 12 sujets âgés sains après l'administration d'une dose unique de 150 mg. La clairance moyenne chez les patients âgés (0,39 ml/min/kg) se situe dans l'intervalle des valeurs moyennes de clairance (0,31 à 0,65 ml/min/kg) obtenues au cours de 9 essais réalisés chez des adultes non âgés, après administration d'une dose unique allant de 30 à 450 mg.

Insuffisance rénale
Douze volontaires atteints d'insuffisance rénale chronique et six autres sujets sous hémodialyse ont tous reçu une dose unique de 100 mg de lamotrigine. Les clairances moyennes ont été de 0,42 ml/min/kg (insuffisance rénale chronique), 0,33 ml/min/kg (entre les hémodialyses) et 1,57 ml/min/kg (pendant l'hémodialyse), comparées à 0,58 ml/min/kg chez les volontaires sains. Les demi-vies plasmatiques moyennes ont été de 42,9 heures (insuffisance rénale chronique), 57,4 heures (entre les hémodialyses) et 13,0 heures (pendant l'hémodialyse), comparées à 26,2 heures chez les volontaires sains. En moyenne, environ 20% (valeurs limites = 5,6 à 35,1) de la quantité totale de lamotrigine présente dans l'organisme a été éliminée pendant une session d'hémodialyse de 4 heures. Pour cette population de patients, les doses initiales de lamotrigine doivent se baser sur les prises concomitantes de médicaments; des doses d'entretien réduites peuvent être efficaces pour les patients ayant une insuffisance rénale fonctionnelle significative (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisance hépatique
Une étude de pharmacocinétique en dose-unique a été réalisée chez 24 sujets ayant une insuffisance hépatique d'intensité variable et chez 12 volontaires sains faisant office de groupe témoin. La clairance apparente médiane de la lamotrigine a été de 0,31, 0,24 et 0,10 ml/min/kg chez des

patients ayant respectivement une insuffisance hépatique de grade A, B ou C (Classification Child-Pugh) comparée à 0,34 ml/min/kg chez les volontaires sains du groupe témoin. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, la posologie initiale, l'augmentation posologique et la posologie d'entretien devraient généralement être réduites (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Chez les rats, une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale a été observée lorsque la lamotrigine a été administrée durant la phase tardive de la gestation et pendant la période 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 expériences animales n'ont pas révélé d'altération de la fertilité due à la lamotrigine. La lamotrigine a réduit les taux d'acide folique fœtal chez les rats. Un déficit en acide folique est présumé associé à un risque accru de malformations congénitales, tant chez l'animal que chez l'être humain.

La lamotrigine a provoqué une inhibition dose-dépendante du courant à l'extrémité des canaux hERG dans les cellules rénales embryonnaires humaines. La CI50 a été environ 9 fois supérieure à la concentration maximale sans effet thérapeutique. La lamotrigine n'a pas provoqué d'allongement de l'intervalle QT chez l'animal à des expositions allant jusqu'à 2 fois la concentration maximale sans effet thérapeutique. Dans un essai clinique, il n'y a eu aucun effet cliniquement significatif de la lamotrigine sur l'intervalle QT chez des volontaires adultes sains (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

Carbonate de calcium
Hydroxypropylcellulose faiblement substituée
Silicate d'aluminium et de magnésium
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Povidone K30
Saccharine sodique
Stéarate de magnésium
Arôme cassis.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés à croquer/dispersibles de 25 mg :
Plaquettes PVC/PVdC/aluminium ou plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVdC/aluminium/papier.
Boîtes de 60 comprimés à croquer/dispersibles.
Conditionnement d'instauration de traitement de 42 comprimés à croquer/dispersibles.

Comprimés à croquer/dispersibles de 50 mg :
Plaquettes PVC/PVdC/aluminium ou plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVdC/aluminium/papier.
Boîtes de 60, 100, 120 ou 200 (2 x 100) comprimés à croquer/dispersibles.

Comprimés à croquer/dispersibles de 100 mg :
Plaquettes PVC/PVdC/aluminium ou plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVdC/aluminium/papier.
Boîtes de 60, 100, 120 ou 200 (2 x 100) comprimés à croquer/dispersibles.

Comprimés à croquer/dispersibles de 200 mg :
Plaquettes PVC/PVdC/aluminium ou plaquettes avec sécurité enfant en PVC/PVdC/aluminium/papier.
Boîtes de 60, 100, 120 ou 200 (2 x 100) comprimés à croquer/dispersibles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Lambipol 25 mg comprimés à croquer/dispersibles BE266077; LU: 2005010026 - NN 0390519
- Lambipol 50 mg comprimés à croquer/dispersibles BE266095; LU: 2005010028 - NN 0390553 (60 comprimés), 0390567 (100 comprimés), 0390571 (120 comprimés), 0390584 (200 comprimés)
- Lambipol 100 mg comprimés à croquer/dispersibles BE266122; LU: 2005010029 - NN 0390603 (60 comprimés), 0390617 (100 comprimés), 0390621 (120 comprimés), 0390634 (200 comprimés)
- Lambipol 200 mg comprimés à croquer/dispersibles BE266156; LU: 2005010030 - NN 0390651 (60 comprimés), 0390665 (100 comprimés), 0390679 (120 comprimés), 0390682 (200 comprimés)
- Lambipol 25 mg Starter-Pack comprimés à croquer/dispersibles BE266052; LU: 2005010027 - NN 0390522

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

Date de première autorisation : 06/09/2004
Date de dernier renouvellement : 16/07/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2025