

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{phl}-LAMOTRIGINE

Comprimés de lamotrigine, USP
25 mg, 100 mg et 150 mg

Antiépileptique

PHARMEL INC.
6111 Avenue Royalmount, bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
15 juin 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 194956

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	26
SURDOSAGE.....	31
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	31
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	37
ESSAIS CLINIQUES	38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	40
TOXICOLOGIE	42
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	49

Pr phl-LAMOTRIGINE
Comprimés de lamotrigine, USP
25 mg, 100 mg et 150 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 25 mg, 100 mg et 150 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, povidone, stéarate de magnésium, ainsi que les ingrédients suivants : Les comprimés de 100 mg contiennent aussi : FD&C jaune no. 6 Les comprimés de 150 mg contiennent aussi : oxyde de fer jaune

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes (≥ 18 ans)

phl-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est indiqué :

- comme traitement d'appoint chez les patients atteints d'épilepsie dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante par les traitements classiques;
- en monothérapie après le retrait des antiépileptiques administrés en concomitance;
- comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique chez les patients de plus de 65 ans.

Enfants (< 18 ans)

phl-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut. L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies pour des indications autres que le syndrome de Lennox-Gastaut.

CONTRE-INDICATIONS

phl-LAMOTRIGINE est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lamotrigine ou à toute autre substance entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, Composition.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

ÉRUPTIONS CUTANÉES GRAVES

Des éruptions cutanées graves exigeant l'hospitalisation se sont produites avec l'emploi de la lamotrigine. La fréquence de ces éruptions cutanées au cours des essais cliniques a été de 1 % (1/100) chez les enfants (< 16 ans) et de 0,3 % (3/1 000) chez les adultes. La fréquence des éruptions cutanées graves rapportées comme des cas de syndrome de Stevens-Johnson au cours des essais cliniques a été de 0,5 % (1/200) chez les enfants et de 0,1 % (1/1 000) chez les adultes. De rares cas d'épidermolyse nécrosante suraiguë ou de décès associés à des éruptions cutanées ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance à l'échelle mondiale, mais leur nombre était trop faible pour permettre d'en préciser la fréquence.

Chez les enfants, les manifestations initiales d'une éruption cutanée peuvent être confondues avec celles d'une infection. Le médecin doit envisager la possibilité d'une réaction au médicament chez un enfant qui présente des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au cours des huit premières semaines de traitement.

ÉRUPTION CUTANÉE GRAVE ASSOCIÉE À UN AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

RAPIDE

Ne pas dépasser la dose initiale de phl-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées. Un ajustement plus rapide de la dose initiale (dose initiale plus élevée ou vitesse d'augmentation de la dose plus rapide que celles recommandées) a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableaux 1 et 2; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION), tout comme l'emploi concomitant d'acide valproïque.

ÉRUPTIONS CUTANÉES CHEZ DES PATIENTS AYANT DES ANTÉCÉDENTS D'ÉRUPTION CUTANÉE À LA SUITE DE LA PRISE D'UN AUTRE ANTIÉPILEPTIQUE

Dans 2 études ($n = 767$ et $n = 988$), les éruptions cutanées survenues lors du traitement par la lamotrigine étaient d'environ 3 à 4 fois plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée à la suite de la prise d'autres antiépileptiques que chez les patients n'ayant pas ces antécédents.

Presque tous les cas d'éruptions cutanées associés à la lamotrigine sont survenus dans les 2 à 8 premières semaines du traitement. Cependant, des cas isolés ont été signalés après un traitement prolongé (p. ex., 6 mois). Par conséquent, la durée du traitement ne permet pas de

prédire le risque que représente la première éruption.

Bien que des éruptions bénignes surviennent également avec la lamotrigine on ne peut prédire avec certitude quelles éruptions pourront mettre la vie du patient en danger. Par conséquent, tous les patients qui présentent une éruption doivent être évalués sans délai et doivent cesser de prendre la lamotrigine sur-le-champ à moins que l'éruption ne soit manifestement pas liée au médicament.

Généralités

Insuffisance multi-organique aiguë

Une insuffisance multi-organique, s'étant avérée irréversible ou fatale dans certains cas, a été observée chez des patients prenant la lamotrigine. Des décès associés à l'insuffisance multi-organique et à une insuffisance hépatique de gravités diverses ont été enregistrés chez 2 des 3 796 patients adultes et 4 des 2 435 enfants qui ont reçu la lamotrigine dans le cadre des essais cliniques sur l'épilepsie. Aucun décès de la sorte n'a été signalé dans les essais cliniques réalisés chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Par contre, de rares décès attribuables à une insuffisance multi-organique ont aussi été rapportés chez des patients ayant utilisé le médicament dans le cadre du programme de soins de compassion et après la commercialisation du produit. La majorité de ces décès sont survenus en association avec d'autres événements médicaux graves, dont l'état de mal épileptique et la septicémie irrépressible, et l'infection à Hantavirus, ce qui rend difficile l'identification de la cause initiale.

De plus, 3 patients (une femme de 45 ans, un garçon de 3,5 ans et une fillette de 11 ans) ont manifesté un dysfonctionnement multi-organique et une coagulation intravasculaire disséminée de 9 à 14 jours après l'ajout de la lamotrigine à leur traitement antiépileptique. Une éruption cutanée et des taux élevés de transaminases étaient aussi présents chez tous les patients, et la rhabdomyolyse chez 2 patients. Les deux enfants recevaient un traitement concomitant par le valproate, tandis que l'adulte était traitée par de la carbamazépine et le clonazépam. Une fois le traitement par la lamotrigine arrêté, tous les patients se sont rétablis grâce à des soins de soutien.

Arrêt du traitement

L'arrêt brusque d'un agent antiépileptique chez un patient qui répond à son traitement peut avoir un effet rebond et entraîner de nouvelles crises. En règle générale, le retrait d'un traitement antiépileptique devrait être graduel afin de réduire ce risque au minimum. À moins que, pour des raisons d'innocuité (c.-à-d. éruption cutanée), il soit nécessaire de cesser plus rapidement l'administration de phl-LAMOTRIGINE (lamotrigine), il convient de réduire la posologie progressivement sur une période d'au moins 2 semaines (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Contraceptifs hormonaux

On doit informer les patientes prenant phl-LAMOTRIGINE de ne pas commencer ni arrêter la prise de contraceptifs oraux sans consulter d'abord leur médecin. Des ajustements importants de la dose d'entretien de phl-LAMOTRIGINE peuvent s'avérer nécessaires chez certaines patientes (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, *Contraceptifs oraux*; EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la

commercialisation du produit, Contraceptifs oraux; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes et contraceptifs oraux).

Interactions avec d'autres antiépileptiques

Lorsque la lamotrigine est associée à d'autres antiépileptiques, ces derniers peuvent en altérer la clairance. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de phl-LAMOTRIGINE (*voir* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Risques professionnels

Les personnes dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire de véhicules ni faire fonctionner de machines ou d'appareils potentiellement dangereux. Au cours des essais cliniques, les effets indésirables courants comprenaient étourdissements, ataxie, somnolence, diplopie et vision trouble. Par conséquent, on doit conseiller aux patients épileptiques de s'abstenir de pratiquer des activités nécessitant une certaine vigilance ou une capacité de coordination physique tant qu'ils n'ont pas déterminé si phl-LAMOTRIGINE entrave leurs facultés.

Autres produits contenant de la lamotrigine

Il convient de consulter un médecin avant d'administrer les comprimés de lamotrigine à des patients traités par toute autre préparation contenant cette substance.

Erreurs possibles dans la médication

Des erreurs de médication touchant la lamotrigine se sont produites. Plus précisément, les noms phl-LAMOTRIGINE ou lamotrigine peuvent être confondus avec le nom d'autres médicaments couramment utilisés. Des erreurs peuvent également survenir entre les différentes présentations de la lamotrigine. Afin de réduire le risque d'erreur, il convient d'écrire et de prononcer phl-LAMOTRIGINE clairement. Afin d'éviter l'utilisation du mauvais médicament ou de la mauvaise présentation, on doit conseiller fortement aux patients d'inspecter visuellement les comprimés afin de vérifier qu'il s'agisse bien de phl-LAMOTRIGINE ainsi que de la bonne présentation, et ce, chaque fois qu'ils font renouveler leur ordonnance.

Troubles hématologiques

Dyscrasies sanguines

On a fait état de dyscrasies sanguines pouvant ou non être associées au syndrome d'hypersensibilité. Ces cas comprenaient la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, la thrombopénie, la pancytopénie, et, rarement, l'anémie aplasique et l'érythroblastopénie chronique acquise.

Réactions d'hypersensibilité

Réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS)

Des réactions d'hypersensibilité multi-organique, aussi appelées *réactions médicamenteuses s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS)*, se sont produites lors du traitement par la lamotrigine. Certaines ont menacé le pronostic vital ou entraîné la mort du patient. Ce type de réaction se manifeste habituellement, mais pas toujours, de la façon suivante : fièvre,

éruption cutanée et/ou lymphadénopathie, en association avec d'autres atteintes organiques, comme l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la méningite aseptique, la myocardite ou la myosite, ressemblant parfois à une infection virale aiguë (*voir* EFFETS INDÉSIRABLES). L'éosinophilie est souvent présente. Les symptômes de ce trouble varient et d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici pourraient aussi être touchés. Le syndrome présente des degrés de gravité très variables et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation intravasculaire disséminée et à une insuffisance multi-organique.

Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex., fièvre et lymphadénopathie) peuvent être observées même en l'absence de signes d'éruption. En présence de ces signes ou de ces symptômes, on doit immédiatement évaluer le patient. On doit cesser l'administration de phl-LAMOTRIGINE si aucune autre cause ne peut expliquer ces signes ou symptômes.

Avant de commencer le traitement par phl-LAMOTRIGINE, le patient doit être avisé qu'une éruption cutanée ou d'autres signes ou symptômes d'hypersensibilité (p. ex., fièvre et lymphadénopathie) peuvent présager un trouble médical grave et, le cas échéant, il devra en informer le médecin immédiatement.

Troubles neurologiques

Méningite aseptique

Le traitement par la lamotrigine augmente le risque de survenue d'une méningite aseptique. Étant donné que des complications graves peuvent se produire lorsqu'une méningite attribuable à d'autres causes n'est pas traitée, on doit évaluer les patients pour écarter les autres causes possibles de la méningite et leur administrer le traitement approprié.

Des cas de méningite aseptique ont été signalés après la commercialisation du produit chez des enfants et des adultes prenant la lamotrigine pour diverses indications. La maladie s'est manifestée notamment par des céphalées, de la fièvre, des nausées, des vomissements et une raideur de la nuque. Une éruption cutanée, une photophobie, une myalgie, des frissons, des troubles de la conscience et une somnolence ont également été observés dans certains cas. Les symptômes seraient apparus 1 à 40 jours après la mise en route du traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont résorbés après l'arrêt de la lamotrigine. La réexposition au médicament a entraîné un retour rapide des symptômes (de 30 minutes à 1 jour après la reprise du traitement), souvent plus sévères. Certains des patients traités par la lamotrigine qui ont développé une méningite aseptique présentaient des affections sous-jacentes comme un lupus érythémateux disséminé ou une autre maladie auto-immune. La lamotrigine ne doit pas être ré administrée aux patients qui ont dû par le passé interrompre un traitement par la lamotrigine en raison d'une méningite aseptique associée à ce médicament.

Le liquide céphalorachidien (LCR) analysé au moment de la survenue des symptômes cliniques dans les cas signalés était caractérisé par une pléocytose légère ou modérée, un taux de glucose normal, et une élévation légère ou modérée du taux de protéines. La formule leucocytaire du LCR a révélé une prédominance des neutrophiles dans la majorité des cas, bien qu'une prédominance de lymphocytes ait été signalée dans environ le tiers des cas. Certains patients ont également présenté

des signes et symptômes *de novo* témoignant d'une atteinte d'autres organes (en général, une atteinte hépatique et rénale), pouvant indiquer que la méningite aseptique observée faisait partie d'une réaction d'hypersensibilité.

État de mal épileptique

Des publications font état de convulsions sévères, y compris de l'état de mal épileptique, pouvant mener à la rhabdomyolyse, au dysfonctionnement multi-organique et à la coagulation intravasculaire disséminée, parfois d'issue fatale. Des cas semblables sont survenus lors de l'emploi de la lamotrigine.

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

Des symptômes de dépression ou de trouble bipolaire peuvent survenir chez des patients épileptiques et il est prouvé que les patients atteints d'épilepsie et d'un trouble bipolaire présentent un risque élevé de suicidalité.

De 25 à 50 % des patients atteints d'un trouble bipolaire tentent de se suicider au moins une fois et peuvent connaître une aggravation de leurs symptômes dépressifs et/ou l'apparition d'idées ou de comportements suicidaires (suicidalité), qu'ils prennent ou non des médicaments pour traiter un trouble bipolaire, y compris la lamotrigine.

Des idées et comportements suicidaires ont été signalés chez les patients traités par des antiépileptiques pour diverses indications.

Tous les patients traités par des antiépileptiques, sans égard à l'indication, doivent faire l'objet d'un suivi afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires, auquel cas un traitement approprié doit être envisagé. On doit demander aux patients (et aux soignants) de consulter un médecin en cas d'apparition de signes d'idées ou de comportements suicidaires.

Effectuée par la FDA, une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo et à répartition aléatoire dans le cadre desquels des antiépileptiques étaient administrés pour diverses indications a révélé un risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. La raison de ce risque n'est pas connue.

La méta-analyse regroupait 43 892 patients traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie et, chez la majorité des patients de ce groupe, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient approximativement 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, chez la majorité des patients épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré comme traitement d'appoint à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. que les patients des 2 groupes de traitement recevaient un ou plusieurs antiépileptiques). Par conséquent, le risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires relevé dans le cadre de la méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des antiépileptiques comparativement à 0,24 % chez les patients recevant un placebo) est basé principalement sur les patients recevant une

monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas de faire une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques puisque, d'une part, cette population représente la minorité de la population de l'étude et que, d'autre part, l'administration d'un antiépileptique comme traitement d'appoint dans les 2 groupes de traitement fausse l'interprétation de la comparaison du médicament au placebo chez cette population.

Troubles cutanés

Manifestations cutanées

Lors d'essais contrôlés menés sur le traitement d'appoint par la lamotrigine chez des adultes, la fréquence des éruptions cutanées (habituellement des éruptions maculo-papuleuses ou érythémateuses) a été de 10 % chez les sujets traités par la lamotrigine et de 5 % chez les sujets recevant un placebo. Ces éruptions sont survenues habituellement durant les 6 premières semaines du traitement par la lamotrigine et ont disparu sans interruption de ce dernier. On a cessé d'administrer la lamotrigine à cause des éruptions cutanées chez 1,1 % des sujets adultes admis aux essais contrôlés, et chez 3,8 % des sujets adultes participant à l'ensemble des essais. Lors des essais cliniques, la fréquence des abandons de traitement attribuables aux éruptions cutanées a été plus élevée lorsque la posologie initiale de la lamotrigine était augmentée plus rapidement et lorsque les patients prenaient simultanément la lamotrigine et de l'acide valproïque, surtout en l'absence d'antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine. Consultez les Tableaux 1 et 2 ainsi que la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Tableau 1 Effet de l'administration concomitante d'antiépileptiques sur la fréquence des éruptions cutanées associées à la lamotrigine dans tous les essais cliniques contrôlés et non contrôlés menés chez des adultes, indépendamment du schéma d'ajustement posologique

Groupe d'antiépileptiques	Nombre total de patients	Toutes les formes d'éruptions cutanées	Retrait du traitement à cause d'éruptions cutanées	Hospitalisation à cause d'éruptions cutanées
Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹	1 788	9,2 %	1,8 %	0,1 %
Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹ + acide valproïque	318	8,8 %	3,5 %	0,9 %
Acide valproïque ± antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	159	20,8 %	11,9 %	2,5 %
Antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	27	18,5 %	0,0 %	0,0 %

1. Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.
2. Les antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le mésuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

Tableau 2 Effet de la dose quotidienne initiale¹ de la lamotrigine administrée en traitement d'appoint avec d'autres antiépileptiques sur la fréquence des éruptions cutanées provoquant le retrait du traitement dans des essais cliniques menés chez des adultes

Groupe d'antiépileptiques	Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²		Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ² + acide valproïque		Acide valproïque ± antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ³	
	Dose quotidienne moyenne de lamotrigine (mg)	Nombre total de patients	% de patients retirés du traitement	Nombre total de patients	% de patients retirés du traitement	Nombre total de patients
12,5	9	0,0	10	0,0	51	7,8
25	3	0,0	7	0,0	58	12,1
50	182	1,1	111	0,9	35	5,7
100	993	1,4	179	4,5	15	40,0
≥ 125	601	2,8	11	18,2	0	0,0

1. Dose quotidienne moyenne pour la semaine 1.
2. Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.
3. Les antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le mésuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

Les retraits de traitement attribuables aux éruptions cutanées ont été plus fréquents lorsque les doses initiales de la lamotrigine étaient plus élevées et les ajustements posologiques plus rapides qu'il est recommandé dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Patients ayant des antécédents d'allergies ou d'éruptions cutanées à la suite de la prise d'autres antiépileptiques

La prudence s'impose lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents d'allergies ou d'éruptions cutanées à la suite de la prise d'autres médicaments antiépileptiques. Deux études ($n = 767$ et $n = 988$) portant sur la fréquence des éruptions cutanées après le traitement par la lamotrigine révèlent que les éruptions cutanées étaient de 3 à 4 fois plus fréquentes chez les patients ayant des antécédents que chez les patients sans antécédents.

Reprise du traitement par phl-LAMOTRIGINE

On recommande de ne pas reprendre le traitement par phl-LAMOTRIGINE chez les patients qui avaient cessé de l'utiliser en raison d'une éruption cutanée associée à ce médicament, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques. Si le médecin décide de reprendre le traitement par phl-LAMOTRIGINE chez un patient qui l'avait abandonné pour une raison quelconque, il doit évaluer la nécessité de prescrire la dose initiale recommandée. Plus l'intervalle depuis la prise de la dernière dose est long, plus on doit sérieusement songer à reprendre le traitement au moyen de la dose initiale recommandée. Si un patient a cessé de prendre phl-LAMOTRIGINE pendant une période équivalant à plus de 5 demi-vies, il convient de suivre les recommandations et les directives s'appliquant à l'administration de la dose initiale. La demi-vie de la lamotrigine est affectée par la prise de médicaments en concomitance (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

Femmes enceintes : phl-LAMOTRIGINE ne doit être administré au cours de la grossesse que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles qui y sont associés. Si le traitement par phl-LAMOTRIGINE est jugé nécessaire durant la grossesse, on recommande d'employer la plus faible dose thérapeutique possible.

Les modifications physiologiques survenant pendant la grossesse peuvent affecter les concentrations de la lamotrigine ou son effet thérapeutique, voire les deux. On a fait état de diminutions des concentrations de lamotrigine durant la grossesse. Une prise en charge clinique appropriée de la femme enceinte doit être assurée pendant le traitement par la lamotrigine.

La lamotrigine ne s'est pas révélée tératogène à l'issue d'études menées chez des souris femelles, des rates et des lapines auxquelles on avait administré de la lamotrigine par voie orale ou intraveineuse. On a toutefois observé des effets toxiques chez la mère et, par voie de conséquence chez le fœtus, qui se sont traduits par une baisse du poids fœtal et/ou par un retard d'ossification chez les souris et les rats.

Chez les rats, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale lorsque la lamotrigine a été administrée à la fin de la gestation et jusqu'au début de la période suivant la naissance. Ces effets ont été observés à l'exposition clinique prévue. La lamotrigine a réduit les concentrations d'acide folique chez le fœtus de rat. On présume qu'une carence en acide folique est associée à un risque accru de malformations congénitales chez les animaux ainsi que chez les humains. On pourrait envisager la prise d'acide folique au moment de la planification de la grossesse et au début de celle-ci.

Les études menées chez des rates et des lapines ont montré que la lamotrigine traverse la barrière placentaire; les concentrations placentaires et fœtales de lamotrigine ont été faibles et comparables aux concentrations plasmatiques maternelles. Dans des études où des prélèvements simultanés du sang maternel et du cordon ombilical ont été réalisés, le rapport entre la concentration de lamotrigine dans le cordon ombilical et la concentration plasmatique maternelle de lamotrigine était généralement près de 1 (plage de 0,4 à 1,4).

Registres de grossesses

Les résultats de grossesses ont été recensés dans une population de quelque 8 700 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse selon des données de pharmacovigilance regroupant 6 registres de grossesse prospectifs. Dans 2 registres, un risque accru de fissure labiopalatine isolée a été observé chez des nouveau-nés exposés à la lamotrigine durant le premier trimestre de grossesse comparativement à la population de référence de l'étude et aux taux historiques signalés dans la littérature. Le risque de malformation observé chez les bébés exposés à la monothérapie durant le premier trimestre, en regard des bébés non exposés, allait de 2,0 % (Registre nord-américain) à 4,9 % (Registre suédois).

Registre nord-américain

Selon le Registre nord-américain des médicaments antiépileptiques (*North American Anti-Epileptic Drug Registry*), le taux de fissure labiopalatine isolée observé chez les nouveau-nés exposés à la

lamotrigine ($n = 684$) est de 7,3/1 000 alors qu'il s'élève à 0,70/1 000 dans la population de référence et que le taux historique relevé dans la littérature se chiffre entre 0,50 et 2,16/1 000.

Registre suédois

Le Registre des naissances de la Suède (*Swedish Medical Birth Register*) fait état d'un taux de fissure labiopalatine isolée observé chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine ($n = 403$) de 9,9/1 000 alors que les taux relevés dans la population de référence et la littérature s'élèvent à 2,0/1 000 et entre 0,50-2,16/1 000, respectivement. Dans les autres registres (regroupant près de 3 000 femmes), 4 cas de fissure labiopalatine isolée ont été signalés (1,3/1 000 vs. 0,50-2,16/1 000 pour les taux historiques).

EUROCAT

EUROCAT (*The European Network of Congenital Anomaly and Twin Registries*) est un réseau de 40 registres provenant de 20 pays d'Europe. Une étude cas-témoin portant sur les données d'EUROCAT a révélé que le risque de fissure labiopalatine chez les nouveau-nés était similaire à celui d'autres malformations (p. ex., pied bot, malformation d'un membre, malformation cardiaque et anomalie de l'appareil respiratoire) par suite de l'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre. Au sein du réseau EUROCAT, les taux d'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre de la grossesse ont été similaires parmi les 4 571 cas de fissure labiopalatine isolée non chromosomique et les 80 052 témoins qui ne présentaient pas de fissure labiopalatine non chromosomique.

Il n'y a pas suffisamment de données sur l'utilisation de la lamotrigine en polythérapie pour établir si le risque de malformations associé à d'autres agents augmente avec l'emploi concomitant de lamotrigine.

Pour documenter les effets de l'exposition *in utero* à la lamotrigine, on conseille aux médecins de recommander aux patientes enceintes traitées par la lamotrigine de s'inscrire au Registre nord-américain des grossesses chez les femmes prenant des médicaments antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug [NAAED] Pregnancy Registry*). Les patientes doivent s'inscrire elles-mêmes en composant le numéro sans frais 1-888-233-2334. Des renseignements sur le Registre sont accessibles en ligne à l'adresse <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

Travail et accouchement : Les effets de la lamotrigine sur le travail et l'accouchement chez la femme sont inconnus.

Allaitement : On a signalé que la lamotrigine passe dans le lait maternel, entraînant des concentrations plasmatiques totales de lamotrigine chez le nourrisson, tant le nouveau-né que l'enfant plus âgé, pouvant atteindre environ 50 % des concentrations observées chez la mère. Par conséquent, chez certains nourrissons allaités, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine peuvent atteindre des niveaux pouvant produire des effets pharmacologiques.

En raison des effets indésirables possibles chez le nourrisson, il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement par phl-LAMOTRIGINE. Si une femme allaite pendant le traitement par phl-LAMOTRIGINE, on doit surveiller le nourrisson à la recherche d'effets indésirables. Parmi les symptômes signalés chez les nourrissons allaités par leur mère durant un traitement par la

lamotrigine, mentionnons l'apnée, la somnolence et les difficultés à la tétée; on ignore si ces symptômes sont causés par la lamotrigine.

Personnes âgées : Comme il n'y a pas de différence significative dans les données pharmacocinétiques entre ce groupe d'âge et la population adulte en général, il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique recommandé pour les adultes (*voir* également POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, EFFETS INDÉSIRABLES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Patients souffrant de maladies particulières : On ne dispose que de données cliniques limitées sur l'emploi de la lamotrigine chez les personnes atteintes en même temps d'épilepsie et d'une autre maladie. On doit donc faire preuve de prudence lorsqu'on administre phl-LAMOTRIGINE à des personnes souffrant d'une affection pouvant influencer sur le métabolisme ou l'élimination du médicament.

Atteinte rénale : Un essai mené auprès de personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (qui ne prenaient pas d'autres antiépileptiques) a permis de constater que la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée est plus longue chez ces personnes que chez celles dont la fonction rénale est normale (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit donc user de prudence lorsqu'on administre phl-LAMOTRIGINE à des patients ayant une atteinte rénale sévère.

Atteinte hépatique : Selon les résultats d'une étude pharmacocinétique à dose unique, la clairance apparente de la lamotrigine a diminué chez les patients présentant une atteinte hépatique de stade A, B ou C. Par conséquent, on doit réduire les doses de phl-LAMOTRIGINE chez ce groupe de patients et être particulièrement prudent lorsqu'on administre phl-LAMOTRIGINE à des patients présentant une atteinte hépatique sévère (*voir* également les sections POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Troubles de la conduction cardiaque : Dans le cadre d'un essai contrôlé par placebo au cours duquel on a comparé les électrocardiogrammes avant et pendant le traitement, on a constaté un léger allongement de l'intervalle P-R associé à l'administration de la lamotrigine. Cet allongement a été significatif sur le plan statistique, mais non sur le plan clinique. On a toutefois systématiquement exclu des essais cliniques les personnes chez lesquelles on a observé des anomalies électrocardiographiques ou une affection cardiovasculaire importante. Par conséquent, on doit administrer phl-LAMOTRIGINE avec prudence aux personnes présentant des anomalies de la conduction cardiaque, et à celles qui prennent en concomitance des médicaments réduisant la conduction auriculoventriculaire.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le lien entre l'efficacité clinique et les concentrations plasmatiques n'a pas été clairement établi. Compte tenu des interactions pharmacocinétiques possibles entre la lamotrigine et d'autres médicaments, y compris les antiépileptiques, il peut être indiqué de surveiller les concentrations plasmatiques de la lamotrigine et des médicaments pris en concomitance, particulièrement lors des

ajustements posologiques. En général, le médecin jugera s'il doit surveiller les concentrations plasmatiques de la lamotrigine et des autres médicaments et en modifier ou non la posologie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

Dans de rares cas, des éruptions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante suraiguë (syndrome de Lyell), ont été signalées. Bien que la majorité des patients se soient rétablis après le retrait du médicament, certains ont présenté des cicatrices irréversibles et il y a eu de rares cas de décès associés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les effets indésirables observés chez les personnes prenant la lamotrigine ont été, en général, de faible intensité; ils sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et ont disparu sans interruption du traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Effets indésirables courants

Les effets indésirables le plus couramment observés en association avec le traitement d'appoint par la lamotrigine (fréquence d'au moins 10 %) ont été les étourdissements, les céphalées, la diplopie, la somnolence, l'ataxie, les nausées et l'asthénie.

Les étourdissements, la diplopie, l'ataxie et la vision trouble ont été proportionnels à la dose administrée; ces effets ont été plus fréquents chez les sujets qui recevaient en association avec la lamotrigine de la carbamazépine plutôt que d'autres antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine. La réduction de la dose quotidienne et/ou la modification de l'intervalle entre les doses de la lamotrigine et/ou des antiépileptiques administrés en concomitance peuvent permettre d'atténuer ou d'éliminer ces symptômes. Les données cliniques semblent indiquer une fréquence plus élevée d'éruptions cutanées chez les patients prenant la lamotrigine et de l'acide valproïque ou encore la lamotrigine et des antiépileptiques non-inducteurs d'enzymes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 1).

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

Pour l'ensemble des études portant sur l'emploi de la lamotrigine en traitement d'appoint chez des adultes, les effets indésirables le plus fréquemment associés au retrait de la lamotrigine ont été les éruptions cutanées, les étourdissements, les céphalées, l'ataxie, les nausées, la diplopie, la

somnolence, l'exacerbation des crises, l'asthénie et la vision trouble. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 6,9 % des 711 sujets traités par la lamotrigine ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 2,9 % des 419 sujets ayant reçu un placebo. Sur les 3 501 sujets épileptiques ou volontaires ayant reçu la lamotrigine lors des études cliniques de précommercialisation, 358 (10,2 %) ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables.

Effets indésirables graves associés à l'arrêt du traitement

En tout, 2,3 % des patients épileptiques et des volontaires adultes ayant reçu la lamotrigine lors des études de précommercialisation ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables définis comme graves. Les éruptions cutanées ont été la cause de l'arrêt du traitement dans près de la moitié de ces cas. Lors des essais cliniques, la fréquence plus élevée de retraits de traitement attribuables aux éruptions cutanées a été associée à un ajustement plus rapide de la posologie initiale de la lamotrigine et à l'administration de la lamotrigine et d'acide valproïque en concomitance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 2).

Essais cliniques contrôlés -traitement d'appoint chez des adultes

Le Tableau 3 présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez des patients atteints d'épilepsie réfractaires au traitement et recevant la lamotrigine.

Tableau 3 Fréquence (%) des effets indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo ou comparatifs, menés chez des adultes¹

	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques) (n = 711)	Placebo (et autres antiépileptiques) (n = 419)	Lamotrigine (n = 102)
Nombre total de patients			
Différentes parties du corps et effets indésirables⁴			
ORGANISME ENTIER			
Céphalées	29,1	19,1	8,8
Lésions accidentelles	9,1	8,6	8,8
Asthénie	8,6	8,8	4,9
Syndrome grippal	7,0	5,5	4,9
Douleurs générales	6,2	2,9	5,9
Douleurs dorsales	5,8	6,2	3,9
Fièvre	5,5	3,6	0,9
Douleurs abdominales	5,2	3,6	3,9
Infection	4,4	4,1	5,9
Douleurs cervicales	2,4	1,2	0
Malaise	2,3	1,9	4,9
Exacerbation des crises	2,3	0,5	S.O.
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE			
Douleurs à la poitrine	S.O.	S.O.	2,9
Syncope	S.O.	S.O.	2,9
Accident vasculaire cérébral	S.O.	S.O.	3,9
APPAREIL DIGESTIF			
Nausées	18,6	9,5	8,8

	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
Différentes parties du corps et effets indésirables⁴			
Vomissements	9,4	4,3	8,8
Diarrhée	6,3	4,1	6,9
Dyspepsie	5,3	2,1	5,9
Constipation	4,1	3,1	8,9
Problèmes dentaires	3,2	1,7	0
APPAREIL LOCOMOTEUR			
Myalgie	2,8	3,1	0,9
Arthralgie	2,0	0,2	2,9
SYSTÈME NERVEUX			
Étourdissements	38,4	13,4	9,8
Ataxie	21,7	5,5	0
Somnolence	14,2	6,9	11,8
Incoordination	6,0	2,1	12,7
Insomnie	5,6	1,9	3,9
Tremblements	4,4	1,4	0,9
Dépression	4,2	2,6	4,9
Anxiété	3,8	2,6	0,9
Convulsions	3,2	1,2	1,9
Irritabilité	3,0	1,9	0
Troubles de l'élocution	2,5	0,2	0,9
Altération de la mémoire	2,4	1,9	S.O.
Altération de la mémoire (question d'évaluation de la mémoire)	S.O.	S.O.	19,6
APPAREIL RESPIRATOIRE			
Rhinite	13,6	9,3	0,9
Pharyngite	9,8	8,8	1,9
Accroissement de la toux	7,5	5,7	2,9
Troubles respiratoires	5,3	5,5	0,9
Asthme			3,0
PEAU ET PHANÈRES			
Éruption cutanée	10,0	5,0	8,8
Prurit	3,1	1,7	5,9
Zona	S.O.	S.O.	3,0
Eczéma	S.O.	S.O.	2,0
Ulcère de la peau	S.O.	S.O.	2,0
SENS			
Diplopie	27,6	6,7	0
Vision trouble	15,5	4,5	0
Autres troubles de la vision	3,4	1,0	0
APPAREIL GÉNITO- URINAIRE			
Femmes	(n = 365)	(n = 207)	(n = 47)
Dysménorrhée	6,6	6,3	S.O.
Troubles menstruels	5,2	5,8	S.O.

	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
Différentes parties du corps et effets indésirables⁴			
Vaginite	4,1	0,5	0

1. Les patients des études résumées dans les 2 premières colonnes prenaient de 1 à 3 antiépileptiques inducteurs d'enzymes en concomitance avec la lamotrigine ou le placebo. Les patients de l'étude résumée dans la dernière colonne ont été comparés à n = 48 patients qui prenaient de la carbamazépine. Les patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable en cours de traitement ou à l'arrêt de ce dernier, et peuvent donc être comptabilisés dans plus d'une catégorie.

2. Études 05, 06 et 16 (É.-U.); études 16, 21, 35 et 37 (R.-U.).

3. Étude 105 – 124 – C93.

4. Effets indésirables signalés par au moins 2 % des sujets ayant reçu la lamotrigine comme traitement d'appoint ou en monothérapie.

Autres manifestations observées lors des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, 3 501 épileptiques ou volontaires ont reçu des doses multiples de la lamotrigine. Les conditions et la durée d'exposition à ce médicament ont varié considérablement. Entre autres, la lamotrigine a été administré en monothérapie et à des enfants. Un nombre considérable de sujets ont pris le médicament dans le cadre d'essais cliniques ouverts non contrôlés. En outre, les chercheurs ont consigné les effets indésirables accompagnant la prise de la lamotrigine en utilisant la terminologie de leur choix. Par conséquent, on ne peut fournir une estimation valable du pourcentage de sujets signalant des effets indésirables sans regrouper d'abord les types semblables de manifestations indésirables dans des catégories standardisées plus restreintes.

Comme les effets indésirables signalés se sont produits au cours de traitements comprenant la lamotrigine et d'autres antiépileptiques, ils n'ont pas été nécessairement causés par la lamotrigine

Au moins 1 % des sujets épileptiques et volontaires ayant pris la lamotrigine ont signalé à au moins une occasion les effets indésirables suivants : anorexie, gain pondéral, amnésie, troubles de la concentration, confusion, instabilité émotionnelle, nervosité, nystagmus, paresthésie, troubles de la pensée et vertige (cette liste n'inclut pas les manifestations déjà énumérées au Tableau 3).

Essais cliniques - monothérapie chez des adultes

Des abandons dus aux effets indésirables ont été signalés chez 42 (9,5 %) des patients recevant la lamotrigine en monothérapie chez lesquels la maladie était nouvellement diagnostiquée. Les effets indésirables le plus fréquemment associés à l'arrêt de la lamotrigine ont été les éruptions cutanées (6,1 %), l'asthénie (1,1 %), les céphalées (1,1 %), les nausées (0,7 %) et les vomissements (0,7 %).

Essais cliniques - monothérapie chez des patients âgés

Lors d'une étude réalisée chez des patients âgés ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie, les effets indésirables ont été signalés à des fréquences généralement comparables à celles qui étaient rapportées chez des adultes (voir Tableau 3). Le taux des abandons attribuables aux effets indésirables a été de 21,6 %, l'éruption cutanée (3 %), les nausées (3 %) et les troubles de la coordination (3 %) constituant les effets le plus souvent associés à l'abandon du traitement, suivis

de la somnolence (2 %), de la dépression (2 %), des blessures accidentelles (2 %) et du malaise (2 %) (*voir aussi* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Utilisation comme traitement d'appoint chez des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut

Chez 169 adultes et enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, 3,8 % des patients recevant la lamotrigine et 7,8 % des patients recevant un placebo ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés qui ont été la cause de l'arrêt du traitement étaient les éruptions cutanées chez les patients traités par la lamotrigine et une détérioration dans la maîtrise des crises chez les patients traités avec le placebo. La fièvre et l'infection sont survenues au moins dans 10 % des cas plus fréquemment chez les patients de 12 ans ou moins que chez les patients de plus de 12 ans recevant la lamotrigine. Les éruptions cutanées se sont manifesté au moins 10 % plus fréquemment chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin recevant la lamotrigine. Le Tableau 4 indique les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des 79 adultes et enfants ayant reçu la lamotrigine à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/j ou de 400 mg/j au maximum.

Tableau 4 Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre des essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint menés chez des adultes et des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut¹

Différentes parties du corps et effets indésirables		% des sujets prenant la lamotrigine (n = 79)	% des sujets prenant un placebo (n = 90)
Organisme entier :	Infection	13	8
	Blessure accidentelle	9	7
	Syndrome grippal	5	0
	Asthénie	3	1
	Douleurs abdominales	3	0
	Douleurs au dos	1	0
	Cœdème du visage	1	0
	Anomalies aux épreuves de laboratoire	1	0
	Douleur	1	0
	Système cardiovasculaire :	Hémorragie	3
Appareil digestif :	Vomissements	9	7
	Constipation	5	2
	Diarrhée	4	2
	Nausées	4	1
	Anorexie	3	1
	Stomatite aphteuse	1	0
	Problèmes dentaires	1	0
	Système endocrinien :	Syndrome de Cushing	1
	Hypothyroïdie	1	0
Systèmes hématologique et lymphatique :	Lymphadénopathie (tuméfaction des ganglions lymphatiques cervicaux)	1	0

Différentes parties du corps et effets indésirables		% des sujets prenant la lamotrigine (n = 79)	% des sujets prenant un placebo (n = 90)
Système nerveux :	Ataxie	4	1
	Convulsions	4	1
	Tremblements	3	0
	Agitation	1	0
	Coordination	1	0
	Étourdissements	1	0
	Labilité émotionnelle	1	0
	Nervosité	1	0
	Vertiges	1	0
Appareil respiratoire :	Pharyngite	14	10
	Bronchite	9	7
	Pneumonie	3	0
	Dyspnée	1	0
Peau :	Éruption	9	7
	Eczéma	4	0
	Trouble des ongles	1	0
Sens :	Blépharite	1	0
	Conjonctivite	1	0
	Kératite	1	0
	Douleur auriculaire	1	0
	Douleur oculaire	1	0
Appareil génito-urinaire :	Infection urinaire	3	0
	Balanite	2	0
	Affection pénienne	2	0

1. Les effets indésirables le plus souvent cités chez les enfants de ≤ 12 ans dans les 2 groupes traités ont été la pharyngite, la fièvre et l'infection.

Effets indésirables moins courants durant les essais cliniques (≥ 1 et < 2 %)

Organisme entier : douleur thoracique, frissons

Appareil cardiovasculaire : infarctus cérébral, bouffées vasomotrices, palpitations

Tractus gastro-intestinal : xérostomie

Appareil locomoteur : troubles articulaires, myasthénie

Troubles du système nerveux : rêves anormaux, dysarthrie, crise tonico-clonique généralisée, hostilité, hypertension, hypo-esthésie, tachypsychie, spasmes musculaires, troubles du sommeil

Troubles du métabolisme : hyperkaliémie, œdème périphérique

Troubles de la peau : acné, alopécie

Organes des sens : troubles oculaires

Troubles génito-urinaires : aménorrhée, dysurie

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

En plus des effets indésirables signalés au cours des essais cliniques effectués sur la lamotrigine les effets indésirables qui suivent ont été observés chez des patients traités par la lamotrigine dans les pays où ce produit est commercialisé et chez des patients du monde entier recevant la lamotrigine dans le cadre d'études cliniques. Ces effets ne sont pas énumérés ci-dessus et les données obtenues jusqu'à maintenant sont encore trop limitées pour permettre d'établir un lien de causalité.

Organisme entier : réaction d'hypersensibilité, insuffisance multi-organique, immunosuppression progressive, fatigue

Tractus gastro-intestinal : œsophagite

Système hématologique et lymphatique : anomalies hématologiques (anémie, agranulocytose, anémie aplasique, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie et thrombocytopenie), lymphadénopathie*

*On a signalé des cas de lymphadénopathie en l'absence de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant ou non des antécédents et prenant la lamotrigine seule ou en association avec d'autres médicaments (y compris d'autres antiépileptiques). L'arrêt du traitement par la lamotrigine ou, dans certains cas, la réduction de la dose, a entraîné la disparition de la réaction.

Système hépatobiliaire et pancréas : **augmentations** des valeurs des épreuves de la fonction hépatique, atteinte hépatique, y compris insuffisance hépatique*, pancréatite

*L'atteinte hépatique survient généralement en concomitance avec des réactions d'hypersensibilité, mais on a rapporté des cas isolés ne présentant pas de signes manifestes d'hypersensibilité.

Système immunitaire : réactions s'apparentant aux symptômes du lupus, vascularite

Voies aériennes inférieures : apnée

Appareil locomoteur : rhabdomyolyse (observée chez des patients présentant des réactions d'hypersensibilité)

Système neurologique : agressivité, méningite aseptique*, exacerbation des symptômes parkinsoniens**, effets extrapyramidaux, choréo-athétose, hallucinations, perturbations des mouvements (tels que des tics et une instabilité), cauchemars.

*On a fait état de très rares cas de méningite aseptique chez des patients prenant la lamotrigine seul ou en association avec d'autres antiépileptiques. L'arrêt du traitement par la lamotrigine a parfois fait céder la réaction (*voir* MISES EN GARDE, Réactions d'hypersensibilité).

**On a signalé des cas d'exacerbation des symptômes parkinsoniens chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, et des cas isolés d'effets extrapyramidaux et de choréo-athétose chez des patients ne souffrant pas de cette maladie.

Contraceptifs oraux : Après la commercialisation du médicament, des récives de crises ont été signalées chez des femmes prenant de la lamotrigine et des contraceptifs hormonaux. Dans certains cas, des concentrations sériques réduites de lamotrigine lors de l'administration concomitante d'un contraceptif hormonal ont été documentées. Dans la plupart des cas, les patientes ont répondu à une augmentation de la dose de lamotrigine (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes et contraceptifs oraux; et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Contraceptifs oraux).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Antiépileptiques

Les effets nets de l'administration concomitante de la lamotrigine avec d'autres antiépileptiques sont résumés au Tableau 5. D'autres précisions relatives aux études menées sur ces interactions médicamenteuses sont fournies ci-dessous.

Tableau 5 Résumé des interactions de différents antiépileptiques avec la lamotrigine

Antiépileptique	Concentration plasmatique de l'antiépileptique avec la lamotrigine en traitement d'appoint ¹	Concentration plasmatique de la lamotrigine avec l'antiépileptique en traitement d'appoint ²
Carbamazépine Époxyde de carbamazépine ³	Aucun effet significatif Données discordantes	↓ de 40 %
Felbamate	Non évaluée	Aucun effet significatif
Gabapentine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Lévétiracétam	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Métabolite monohydroxylé 10-hydroxy oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Non évaluée
Phénobarbital	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Phénytoïne	Aucun effet significatif	↓ de 50 %
Prégabaline	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Primidone	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Topiramate	Aucun effet significatif ⁴	Aucun effet significatif
Acide valproïque	Diminution ⁵	↑ de 200 %
Acide valproïque + phénytoïne et/ou carbamazépine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Zonisamide	Non évaluée	Aucun effet significatif

1. D'après les essais cliniques sur le traitement d'appoint et les études auprès de volontaires
 2. Les effets nets ont été estimés par comparaison des valeurs moyennes de la clairance obtenues dans les essais sur le traitement d'appoint et les études menées auprès de volontaires.
 3. Non administré, mais il s'agit d'un métabolite actif de la carbamazépine.
 4. Faible augmentation qui ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.
 5. Se reporter au paragraphe sur l'acide valproïque ci-dessous pour plus de renseignements.
- ↓ Diminution (induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine).
↑ Augmentation (inhibe la glucuroconjugaison de la lamotrigine).

La lamotrigine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance. Par contre, les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) accroissent la clairance plasmatique de la lamotrigine et réduisent sa demi-vie d'élimination (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Felbamate (non disponible au Canada)

Dans le cadre d'une étude croisée menée chez 21 hommes volontaires en bonne santé,

l'administration concomitante de felbamate (1 200 mg, 2 f.p.j.) et de lamotrigine (100 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours) n'a semblé exercer aucun effet pertinent sur le plan clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine. De plus, le felbamate n'a eu aucun effet significatif sur l'excrétion urinaire de lamotrigine totale, de lamotrigine non conjuguée et du métabolite N-glucuroconjugué.

Gabapentine

Selon une analyse rétrospective des concentrations plasmatiques observées chez 34 patients épileptiques ayant reçu de la lamotrigine avec ou sans gabapentine, la gabapentine n'a pas semblé modifier la clairance apparente de la lamotrigine. Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la gabapentine sur la C_{max} ou l'ASC de la lamotrigine.

Lévétiracétam

Les interactions médicamenteuses possibles entre le lévétiracétam et la lamotrigine ont été évaluées d'après les concentrations sériques des 2 agents lors d'essais cliniques contrôlés par placebo. Chez 48 patients épileptiques réfractaires au traitement recevant des doses stables de lamotrigine, l'administration concomitante de lévétiracétam (1 000-4 000 mg/jour) n'a pas influencé les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre de la lamotrigine. De même, la lamotrigine n'a pas influencé les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Oxcarbazépine

L'ASC et la C_{max} de l'oxcarbazépine et de son métabolite actif monohydroxylé, la 10-hydroxy oxcarbazépine, n'ont pas été significativement différentes que l'oxcarbazépine (600 mg, 2 f.p.j.) ait été ajoutée à la lamotrigine (200 mg, 1 f.p.j.) chez des hommes volontaires en bonne santé ($n = 13$) ou prise seule par des hommes volontaires en bonne santé ($n = 13$). Des données cliniques limitées laissent supposer une fréquence plus élevée de céphalées, d'étourdissements, de nausées et de somnolence lorsque la lamotrigine et l'oxcarbazépine sont administrés concurremment que lorsqu'ils sont employés en monothérapie.

Prégabaline

Chez 12 patients manifestant des crises partielles et recevant une association de lamotrigine (dose moyenne de 287,5 mg/jour, plage de 100-600 mg/jour) et de prégabaline à 600 mg/jour (200 mg, 3 f.p.j.), les concentrations plasmatiques minimales de lamotrigine à l'état d'équilibre n'étaient pas modifiées par la prégabaline. Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline, lorsqu'elle était administrée en concomitance avec la lamotrigine dans le cadre de cette étude, semblaient similaires aux valeurs observées par le passé pour la prégabaline chez des volontaires sains.

Topiramate

Dans le cadre de 3 études menées chez des épileptiques ($n = 52$), l'administration de topiramate (l'éventail posologique du topiramate dans les 2 études où ces données ont été notées était de 75 à 800 mg/jour) n'a entraîné aucune variation des concentrations plasmatiques de lamotrigine. L'administration de lamotrigine a entraîné une augmentation de 15 % des concentrations plasmatiques du topiramate.

Acide valproïque

L'acide valproïque réduit la clairance plasmatique de la lamotrigine et prolonge sa demi-vie d'élimination (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Lorsqu'on a

administré la lamotrigine à 18 sujets en bonne santé qui prenaient déjà de l'acide valproïque, on a constaté une diminution modérée (de 25 % en moyenne) de la concentration plasmatique minimale de l'acide valproïque à l'état d'équilibre sur une période de 3 semaines, diminution qui s'est stabilisée par la suite. L'ajout de la lamotrigine au schéma thérapeutique n'a toutefois pas influé sur la concentration plasmatique d'acide valproïque chez les personnes qui prenaient en plus des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées).

Zonisamide (non disponible au Canada)

Lors d'une étude menée chez 18 épileptiques, l'administration concomitante de zonisamide (200-400 mg/jour) et de lamotrigine (150-500 mg/jour) pendant 35 jours n'a eu aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine. Bien que l'effet de la lamotrigine sur les paramètres pharmacocinétiques du zonisamide n'ait pas fait l'objet d'étude, 2 cas de toxicité liée au zonisamide lors de l'administration concomitante de lamotrigine ont été signalés après la commercialisation du produit (dose de zonisamide : 600-800 mg/jour; dose de lamotrigine : 400 mg/jour). Dans les 2 cas, une réponse positive à l'arrêt et à la reprise du traitement a été observée.

Autres interactions médicamenteuses

Aripiprazole

Dans une étude réalisée auprès de 18 patients adultes souffrant d'un trouble bipolaire de type I et recevant un traitement établi par la lamotrigine (≥ 100 mg/jour), les doses d'aripiprazole de 10 mg/jour ont été augmentées sur une période de 7 jours jusqu'à la dose cible de 30 mg par jour, laquelle a été maintenue pendant 7 jours supplémentaires. Une baisse moyenne d'environ 10 % de la C_{\max} et de l'ASC de la lamotrigine a été observée. Il est peu probable qu'une réduction de cet ordre ait des conséquences cliniques.

Atazanavir-ritonavir

Dans le cadre d'une étude menée chez 21 adultes volontaires en bonne santé, l'administration de l'association atazanavir-ritonavir (300 mg/100 mg) a entraîné une baisse moyenne de l'ASC, de la C_{\max} et de la demi-vie d'élimination plasmatique de la lamotrigine (une seule dose de 100 mg) de 32 %, de 6 % et de 27 %, respectivement. Toutefois, l'atazanavir administré seul n'a pas induit de glucuroconjugaison de la lamotrigine (c.-à-d. n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine) de façon cliniquement significative.

Pour instaurer le traitement par la lamotrigine chez des patients recevant déjà une association atazanavir-ritonavir, il convient de suivre les lignes directrices recommandées pour l'augmentation posologique graduelle que la lamotrigine soit ajoutée au valproate (un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine) ou à un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, ou encore qu'elle soit ajoutée en l'absence de valproate ou d'un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6).

Pour instaurer le traitement par l'association atazanavir-ritonavir chez des patients recevant déjà une dose d'entretien de lamotrigine, il pourrait s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine si les patients prennent un autre inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, mais la dose

pourrait demeurer inchangée en l'absence d'un tel inducteur. Il convient de réduire la dose de lamotrigine si le traitement par l'association atazanavir-ritonavir est arrêté.

Lopinavir-ritonavir

Une étude menée auprès de volontaires en bonne santé a révélé que l'association lopinavir-ritonavir réduit de moitié environ les concentrations plasmatiques de la lamotrigine. Au moins 14 des 22 volontaires adultes en bonne santé ont fait état de diarrhée et 5 des 22 sujets ont signalé une éruption cutanée après l'ajout de l'association lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg, 2 f.p.j.) au traitement par la lamotrigine (doses atteignant 200 mg, 2 f.p.j.) alors que 1 des 24 volontaires a signalé de la diarrhée ou une éruption cutanée lorsque la lamotrigine a été employée seule (doses atteignant 100 mg, 2 f.p.j.). La diarrhée est un effet indésirable courant de l'association lopinavir-ritonavir. Dans le cadre de cette étude, l'augmentation de la dose de lamotrigine a été rapide, ce qui constitue un facteur de risque connu d'éruption cutanée. Les éruptions cutanées ont commandé l'arrêt des médicaments. Un sujet a également dû cesser la prise des médicaments en raison de taux élevés d'AST et d'ALT. Il convient d'être prudent lorsque la lamotrigine et l'association lopinavir-ritonavir sont employées concurremment. Chez les patients recevant un traitement concomitant par l'association lopinavir-ritonavir, on doit utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour l'ajout de la lamotrigine à des médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6).

Olanzapine

L'ajout d'olanzapine (15 mg, 1 f.p.j.) au traitement par la lamotrigine (200 mg, 1 f.p.j.) chez des hommes volontaires en bonne santé ($n = 16$) a réduit en moyenne l'ASC et la C_{\max} de la lamotrigine de 24 % et de 20 % respectivement, comparativement aux valeurs obtenues chez des hommes volontaires en bonne santé prenant la lamotrigine seul ($n = 12$). Cette réduction des concentrations plasmatiques de la lamotrigine ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

Transporteur de cations organiques 2 (OCT 2)

La lamotrigine est un inhibiteur de la sécrétion rénale tubulaire dépendant des protéines OCT 2. Cela peut faire augmenter la concentration plasmatique de certains médicaments dont l'élimination s'effectue essentiellement par cette voie. La coadministration de lamotrigine et de substrats de l'OCT 2 (c.-à-d. la procainamide et la metformine) à marge thérapeutique étroite n'est pas recommandée.

Des données d'une évaluation *in vitro* relatives à l'effet de la lamotrigine sur l'OCT 2 révèlent que la lamotrigine, mais non son métabolite, le 2-N-glucoro-conjugué, est un inhibiteur de l'OCT 2 à des concentrations potentiellement significatives sur le plan clinique. Ces données démontrent que la lamotrigine est un inhibiteur plus puissant de l'OCT 2 que la cimétidine, avec des concentrations inhibitrices à 50 % (CI_{50}) de 53,8 mcM et de 186 mcM, respectivement.

Contraceptifs oraux

Effet des contraceptifs oraux sur la lamotrigine

Dans un essai mené auprès de 16 femmes volontaires, une préparation contraceptive orale renfermant 30 mcg d'éthinylestradiol et 150 mcg de lévonorgestrel a augmenté la clairance apparente de la lamotrigine (300 mg/j) d'environ 2 fois et a diminué l'ASC et la C_{\max} de 52 % et de 39 % en moyenne, respectivement. Dans cette étude, la concentration sérique minimale de la

lamotrigine a augmenté graduellement et s'est avérée environ 2 fois plus élevée en moyenne à la fin de la semaine de prise de la préparation inactive, comparativement à la fin du cycle hormonal actif.

L'augmentation passagère et graduelle des concentrations de lamotrigine surviendra durant la semaine de repos thérapeutique de la préparation hormonale active (semaine sans prise du contraceptif oral) chez les femmes qui ne prennent pas simultanément un médicament augmentant la clairance de la lamotrigine (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone ou rifampine). L'élévation des concentrations de lamotrigine sera plus marquée si la dose de la lamotrigine est majorée quelques jours avant ou pendant la semaine sans prise du contraceptif oral.

Des récurrences de crises ont été signalées après commercialisation chez des femmes prenant de la lamotrigine et des contraceptifs hormonaux. Des ajustements posologiques seront nécessaires chez la plupart des femmes recevant des contraceptifs oraux (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes et contraceptifs oraux; et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Effet de la lamotrigine sur les contraceptifs oraux

L'administration concomitante de la lamotrigine (300 mg/j) n'a pas affecté les paramètres pharmacocinétiques de l'éthinylestradiol, l'un des ingrédients du contraceptif oral que prenaient 16 femmes volontaires et qui renfermait 30 mcg d'éthinylestradiol et 150 mcg de lévonorgestrel. On a noté une diminution moyenne de l'ASC et de la C_{max} du lévonorgestrel de 19 % et de 12 %, respectivement. La mesure de la progestérone sérique a indiqué qu'il n'y avait aucun signe hormonal d'ovulation chez aucune des 16 volontaires, bien que le dosage de HFS, de HL et d'estradiol dans le sérum ait révélé une certaine perte de freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire ovarien.

Les effets de la lamotrigine administré à des doses autres que 300 mg/j n'ont pas été étudiés. La portée clinique des variations hormonales observées sur l'activité ovulatoire est inconnue. Cependant, on ne peut exclure la possibilité d'une efficacité réduite du contraceptif chez certaines patientes. Par conséquent, on doit demander aux patientes de signaler rapidement toute modification de leur profil de saignements menstruels (p. ex., saignements intermenstruels).

Interactions avec d'autres contraceptifs hormonaux ou l'hormonothérapie substitutive

L'effet des autres préparations contraceptives hormonales ou de l'hormonothérapie substitutive sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine n'a pas été évalué, bien qu'il puisse être similaire à celui des contraceptifs oraux. Par conséquent, des ajustements posologiques seront nécessaires dans la plupart des cas, au même titre qu'avec les contraceptifs oraux (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes et contraceptifs oraux; et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).

Rifampine

Lors d'une étude réalisée chez 10 hommes volontaires, la rifampine (600 mg/j, pendant 5 jours) a augmenté significativement, soit d'environ 2 fois, la clairance apparente d'une dose unique de 25 mg de lamotrigine (diminution de l'ASC d'à peu près 40 %). Chez les patients prenant à la fois de la rifampine et la lamotrigine, on doit suivre le calendrier d'augmentation posologique graduelle

se rapportant aux médicaments pris en concomitance qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6).

Rispéridone

Après l'administration concomitante de la rispéridone (2 mg) et de la lamotrigine (doses atteignant 400 mg/j), 12 des 14 volontaires adultes en bonne santé ont signalé de la somnolence comparativement à 1 des 20 volontaires et à 0 des 20 volontaires, respectivement, lorsque ces médicaments ont été administrés en monothérapie.

Médicaments réduisant la conduction cardiaque

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients souffrant de maladies particulières, *Troubles de la conduction cardiaque*.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

La lamotrigine interférerait avec la méthode utilisée pour le dépistage rapide de certains médicaments dans l'urine, ce qui pourrait donner lieu à des résultats faussement positifs, particulièrement pour la phencyclidine (PCP). Il convient alors de recourir à une autre méthode chimique plus spécifique afin de confirmer un résultat positif.

Interactions médicament-mode de vie

Risque de dépendance

L'administration de la lamotrigine chez l'humain n'a été associée à aucun risque de toxicomanie, ni à aucune psychodépendance ou physico-dépendance.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Risque de réactions dermatologiques graves

Ne pas dépasser la dose initiale de phl-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées. Une augmentation plus rapide de la dose initiale a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) tout comme l'emploi concomitant d'acide valproïque, surtout en l'absence d'antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les patients ayant déjà eu une éruption cutanée ou une allergie avec la prise d'autres antiépileptiques sont plus susceptibles d'avoir une éruption cutanée associée à phl-LAMOTRIGINE que les patients sans ces antécédents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Reprise du traitement par phl-LAMOTRIGINE

On recommande de ne pas reprendre le traitement par phl-LAMOTRIGINE chez les patients qui avaient cessé de l'utiliser en raison d'une éruption cutanée associée à ce médicament, à moins que

les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques. Si le médecin décide de reprendre le traitement par phl-LAMOTRIGINE chez un patient qui l'avait abandonné pour une raison quelconque, il doit évaluer la nécessité de prescrire la dose initiale recommandée. Plus l'intervalle depuis la prise de la dernière dose est long, plus on doit sérieusement songer à reprendre le traitement au moyen de la dose initiale recommandée. Si un patient a cessé de prendre phl-LAMOTRIGINE pendant une période équivalant à plus de 5 demi-vies, il convient de suivre les recommandations et les directives s'appliquant à l'administration d'une dose initiale. La demi-vie de la lamotrigine est affectée par la prise de médicaments en concomitance (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Retrait des antiépileptiques administrés en concomitance chez les adultes

On peut réduire la dose des antiépileptiques administrés en concomitance d'environ 20 % de la dose initiale par semaine, sur une période de 5 semaines. Cependant, cette réduction de la dose peut être plus lente selon les besoins cliniques. Durant cette période, la dose de phl-LAMOTRIGINE dépendra de l'effet du médicament à retirer du traitement sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine et de la réponse clinique globale du patient. Le retrait des antiépileptiques inducteurs d'enzymes (c.-à-d. la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone et la carbamazépine) entraînera une augmentation d'environ 2 fois la demi-vie d'élimination de la lamotrigine. Dans ces cas, il peut être nécessaire de réduire la dose de phl-LAMOTRIGINE. Par contre, le retrait de médicaments inhibiteurs d'enzymes (c.-à-d. l'acide valproïque) provoquera une diminution de la demi-vie de la lamotrigine et peut nécessiter une dose plus élevée de phl-LAMOTRIGINE.

Posologie recommandée et modification posologique

phl-LAMOTRIGINE doit être ajouté au traitement antiépileptique en cours.

L'acide valproïque augmente de plus du double la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et diminue de moitié sa clairance plasmatique; inversement, les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone réduisent de moitié la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et doublent sa clairance plasmatique (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les Tableaux 6 à 7 résument les posologies de phl-LAMOTRIGINE à adopter en raison de ces interactions importantes sur le plan clinique.

Lamotrigine n'influe pas sur la concentration plasmatique des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance; par conséquent, il n'est habituellement pas nécessaire d'ajuster la posologie de ces agents pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques. Lorsqu'on administre phl-LAMOTRIGINE en association avec d'autres antiépileptiques, on doit envisager la réévaluation du traitement antiépileptique si les crises sont moins bien maîtrisées, ou encore si des effets indésirables surviennent ou deviennent plus marqués chez le patient. Si l'on doit cesser le traitement par phl-LAMOTRIGINE une réduction graduelle de la dose sur une période d'au moins 2 semaines (réduction d'environ 50 % par semaine) est recommandée à moins que, pour des raisons d'innocuité (c.-à-d. les éruptions cutanées), un arrêt plus rapide ne s'impose (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On n'a pas établi de relation entre la concentration plasmatique de la lamotrigine et la réponse

clinique au traitement. Les ajustements posologiques doivent donc être déterminés d'après la réponse au traitement. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, les doses efficaces de la lamotrigine ont généralement produit une concentration plasmatique minimale de lamotrigine à l'état d'équilibre qui variait entre 1 et 4 µg/mL chez les personnes prenant un ou plusieurs autres antiépileptiques en concomitance. Ces doses de la lamotrigine ont été bien tolérées. Comme pour tout autre antiépileptique, on doit adapter la posologie de phl-LAMOTRIGINE à chaque patient, en tenant compte des antiépileptiques pris en concomitance.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

Ne pas dépasser la dose initiale de phl-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées. Une augmentation plus rapide de la dose initiale a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir MISES EN GARDE).

Chez les patients prenant des antiépileptiques dont les interactions pharmacocinétiques avec phl-LAMOTRIGINE sont présentement inconnues, la posologie doit être augmentée comme s'ils recevaient de l'acide valproïque en concomitance, sans égard à tout autre médicament administré.

Tableau 6 Schéma d'ajustement posologique de phl-LAMOTRIGINE chez des patients de plus de 12 ans

	Patients prenant des médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹		Patients prenant des médicaments qui n'induisent ni n'inhibent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²
	Avec valproate ³	Sans valproate ³	
Semaines 1 et 2	25 mg, 1 f.p.j.	50 mg, 1 f.p.j.	25 mg, 1 f.p.j.
Semaines 3 et 4	25 mg, 2 f.p.j.	50 mg, 2 f.p.j.	25 mg, 2 f.p.j.
De la 5^e semaine jusqu'à la dose d'entretien	Augmentation de 25-50 mg à intervalles de 1 à 2 semaines	Augmentation de 100 mg à intervalles de 1 à 2 semaines	Augmentation de 25-50 mg à intervalles de 1 à 2 semaines
Posologie d'entretien habituelle	50-100 mg 2 f.p.j.	150-250 mg 2 f.p.j.	50-100 mg 2 f.p.j.

1. Les médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénytoïne, la phénytoïne, la primidone, la rifampine, l'association lopinavir-ritonavir et l'association atazanavir-ritonavir.
2. Les médicaments qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent l'olanzapine, l'oxcarbazépine, le felbamate, la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la zonisamide.
3. L'acide valproïque est un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.

Pour les patients prenant de l'acide valproïque, sans égard à tout autre médicament administré en concomitance, il existe un schéma d'ajustement posologique plus prudent que celui présenté au Tableau 6. Les semaines 1 et 2, une dose de 25 mg tous les 2 jours peut être administrée au lieu de

25 mg, 1 fois par jour. Les semaines 3 et 4, une dose de 25 mg, 1 fois par jour, peut être employée au lieu de 25 mg, 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 50 mg).

On n'a pas effectué d'essai contrôlé visant à établir l'efficacité ou le schéma posologique optimal de la lamotrigine comme traitement d'appoint chez des patients recevant uniquement des antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ou de l'acide valproïque. Toutefois, les données obtenues à partir d'essais cliniques ouverts indiquent que l'ajout de la lamotrigine dans ces circonstances est associé à une fréquence plus élevée de manifestations cutanées graves ou d'abandons de la lamotrigine dus aux éruptions cutanées, même à la dose quotidienne initiale de 12,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableaux 1 et 2).

Les bienfaits possibles de l'ajout de phl-LAMOTRIGINE dans ces circonstances doivent être soupesés en regard des risques plus élevés d'éruptions cutanées graves. Si, toutefois, l'administration de phl-LAMOTRIGINE dans ces circonstances est indiquée sur le plan clinique, on doit procéder à l'ajustement de la posologie avec une extrême prudence, particulièrement pendant les 6 premières semaines du traitement.

Instauration de phl-LAMOTRIGINE chez les femmes prenant des contraceptifs oraux :

Bien que des études aient montré que les contraceptifs oraux augmentent la clairance de la lamotrigine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses), il n'est pas nécessaire de modifier l'augmentation posologique graduelle recommandée pour phl-LAMOTRIGINE uniquement parce que la patiente prend des contraceptifs oraux. Par conséquent, l'augmentation posologique graduelle doit se faire selon les recommandations, que la lamotrigine soit ajouté à l'acide valproïque (un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine) ou à un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, ou encore qu'il soit ajouté en l'absence de valproate ou d'un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.

Ajustements de la dose d'entretien de phl-LAMOTRIGINE

Prise ou instauration de contraceptifs oraux : Chez les femmes qui ne prennent pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, il sera nécessaire d'augmenter, dans la plupart des cas, la dose d'entretien de phl-LAMOTRIGINE, parfois jusqu'au double de la dose d'entretien cible recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). Dès l'instauration du traitement par contraceptifs hormonaux, on recommande d'augmenter la dose de phl-LAMOTRIGINE de 50 à 100 mg/j, chaque semaine, selon la réponse clinique individuelle. Les augmentations de dose ne doivent pas excéder cet intervalle posologique à moins que la réponse clinique ne permette des augmentations plus importantes.

Arrêt des contraceptifs oraux : Chez les femmes ne prenant pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone ou rifampine), il sera nécessaire de réduire, dans la plupart des cas, la dose d'entretien de phl-LAMOTRIGINE dans une proportion pouvant atteindre 50 % de la dose d'entretien administrée avec les contraceptifs oraux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions

médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). On recommande de réduire graduellement la dose quotidienne de la lamotrigine de 50 à 100 mg chaque semaine (à une quantité n'excédant pas 25 % de la dose quotidienne totale chaque semaine) pendant une période de 3 semaines, à moins que la réponse clinique n'indique de procéder autrement.

Femmes et autres contraceptifs hormonaux ou hormonothérapie substitutive

Hormonothérapie substitutive : Bien que l'effet d'autres contraceptifs hormonaux ou de l'hormonothérapie substitutive sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine n'ait pas été évalué, leur effet peut être semblable à celui des contraceptifs oraux (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). Par conséquent, des ajustements semblables de la posologie de phl-LAMOTRIGINE peuvent s'avérer nécessaires, selon la réponse clinique.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies pour des indications autres que le syndrome de Lennox-Gastaut. phl-LAMOTRIGINE est à ne pas être administré aux enfants de moins de 12 ans en raison des limites de la disponibilité posologique.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique recommandé pour les adultes. Il n'y a pas de différence significative dans les données pharmacocinétiques entre ce groupe d'âge et la population adulte en général (*voir également* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE et EFFETS INDÉSIRABLES).

Atteinte rénale

En présence de dysfonctionnement rénal, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est plus longue (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). On doit donc user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à une personne dont la fonction rénale est altérée.

Atteinte hépatique

phl-LAMOTRIGINE ne peut être administré chez des patients avec une atteinte hépatique en raison de la disponibilité limitée du dosage.

Oubli d'une dose

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre aussitôt qu'il s'en rend compte, à moins qu'il ne reste moins de 4 heures avant la prochaine dose. Dans ce cas, il doit sauter la dose oubliée et prendre la prochaine dose au moment prévu. Il ne doit pas doubler la prochaine dose pour compenser son oubli.

Administration

phl-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est destiné à l'administration par voie orale, avec ou sans aliments. Les comprimés phl-LAMOTRIGINE doivent être ingérés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

SURDOSAGE

Adultes

Des cas d'ingestion de surdoses allant jusqu'à 15 g de la lamotrigine, dont certains ont eu une issue fatale, ont été signalés. En général, le surdosage a causé des symptômes tels que le nystagmus, l'ataxie, des crises de type grand mal, des troubles de la conscience, le coma et le ralentissement de la conduction intraventriculaire (élargissement du complexe QRS).

Enfants

Chez les patients de 16 ans ou moins traités par la lamotrigine, les cas de surdosage signalés sont notamment celui d'une fille de 14 ans qui avait ingéré une dose de 3 g et celui d'un garçon de 4 ans qui avait ingéré une dose d'environ 1 g. La fille de 14 ans prenait la lamotrigine sous sa forme commercialisée ; après l'ingestion de la dose, elle a perdu conscience et a été hospitalisée. Elle a reçu un traitement de soutien et s'est rétablie complètement (délai jusqu'au rétablissement non indiqué). Le garçon de 4 ans était somnolent et agité lorsque trouvé et son état s'est détérioré jusqu'au coma de stade II après son hospitalisation. On lui a administré un traitement de soutien et son état s'est rapidement amélioré. Il s'est rétabli complètement dans les 3 jours.

Il n'existe aucun antidote spécifique contre la lamotrigine. Après la prise présumée d'une dose excessive, l'hospitalisation immédiate est conseillée. Dans le cas d'un surdosage ou d'une ingestion très récente d'une quantité du médicament pouvant être mortelle, il est possible de provoquer des vomissements lorsque c'est indiqué. Des mesures générales de soutien sont aussi indiquées, parmi lesquelles la surveillance fréquente des signes vitaux et l'observation étroite du patient. On ne peut affirmer si l'hémodialyse est une méthode efficace pour éliminer la lamotrigine du sang. En 4 heures d'hémodialyse, environ 20 % de la lamotrigine contenue dans l'organisme de 6 patients souffrant d'insuffisance rénale a été éliminée.

Pour traiter une surdose présumée,
communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

phl-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est un médicament qui appartient à la classe des phényltriazones dont la composition chimique est différente de celle des autres antiépileptiques actuels.

On croit que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodiques sensibles au potentiel d'action en stabilisant la membrane neuronale et en empêchant la libération d'acides aminés neurotransmetteurs excitateurs (notamment celle du glutamate et de l'aspartate) qui, semble-t-il, jouent un rôle dans le déclenchement et la propagation des crises épileptiques.

Pharmacocinétique

Adultes

Absorption : La lamotrigine est rapidement et complètement absorbé après son administration par voie orale; il atteint sa concentration plasmatique maximale entre 1,4 et 4,8 heures (T_{max}) après la prise. Avec des aliments, son absorption est un peu plus lente, mais sans affecter la quantité totale absorbée. Après l'administration d'une dose unique du lamotrigine allant de 50 à 400 mg, la concentration plasmatique maximale ($C_{max} = 0,6-4,6 \mu\text{g/mL}$) et l'aire sous la courbe concentration plasmatique/temps ($ASC = 29,9-211 \text{ h} \cdot \mu\text{g/mL}$) augmentent de façon linéaire selon la dose. Le délai écoulé jusqu'à la concentration maximale, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) et le volume de distribution (Vd/F) sont indépendants de la dose administrée. Après la prise d'une dose unique, la demi-vie moyenne est de 33 heures et le Vd/F varie de 0,9 à 1,4 L/kg. L'administration de doses répétées à des sujets sains durant 14 jours a entraîné une baisse moyenne de la demi-vie de 26 % ($t_{1/2}$ moyenne à l'état d'équilibre de 26,4 heures) et une augmentation moyenne de la clairance plasmatique de 33 %. Dans un essai au cours duquel on a administré des doses uniques de lamotrigine par voies orale et intraveineuse à des sujets sains, la biodisponibilité absolue de la lamotrigine par voie orale était de 98 %.

Distribution : La lamotrigine se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 55 %, indépendamment de la présence de phénytoïne, de phénobarbital ou d'acide valproïque en concentrations thérapeutiques. Elle ne déplace pas les autres anticonvulsivants (la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital) de leurs lieux de fixation aux protéines.

Métabolisme : La lamotrigine est principalement métabolisée dans le foie, par glucuroconjugaison. Son métabolite principal est un 2-N-glucoro-conjugué inactif qui peut être hydrolysé par une β -glucuronidase.

Élimination : Environ 70 % d'une dose du lamotrigine administrée par voie orale se retrouve dans l'urine sous forme de ce métabolite.

Populations et états particuliers

Enfants : Chez les enfants, la lamotrigine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 1 à 6 heures. Le Vd/F moyen de la lamotrigine chez des enfants de 5 à 11 ans (1,3 à 1,4 L/kg) a été semblable à celui observé chez des adultes (0,9 à 1,4 L/kg), mais il a été plus élevé chez les enfants plus jeunes (1,8 à 2,3 L/kg). Comme chez les adultes, l'élimination de la lamotrigine chez les enfants a été modifiée par l'administration concomitante d'antiépileptiques. Bien que la clairance plasmatique apparente (CL/F) suite à la prise orale ait été plus élevée et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) plus courte chez les enfants plus jeunes que chez les enfants plus âgés, la CL/F moyenne a été supérieure et la demi-vie moyenne plus courte chez les enfants de ces 2 groupes d'âge que chez les adultes. Les résultats de l'analyse démographique ont démontré que les clairances plasmatiques apparentes estimées chez les patients de 13 à 18 ans étaient semblables à celles notées chez les adultes.

Personnes âgées : Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique, basée sur des essais individuels effectués auprès de patients adultes jeunes ($n = 138$) et âgés ($n = 13$) atteints d'épilepsie,

la clairance de la lamotrigine chez les patients âgés n'a pas changé jusqu'au degré de signification clinique. Après l'administration de doses uniques, la clairance apparente a été de 12 % plus faible chez les patients âgés, soit 31 mL/min chez les patients de 70 ans et 35 mL/min chez ceux de 20 ans. Après 48 semaines de traitement, la différence dans la clairance a été de 10 %, soit 37 mL/min chez les patients de 70 ans et 41 mL/min chez les patients de 20 ans. On a également étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 volontaires âgés en bonne santé qui ont reçu chacun une dose unique de 150 mg par voie orale. La clairance moyenne chez les sujets âgés (0,39 mL/min) se situe dans la fourchette de la clairance moyenne (0,31 à 0,65 mL/min) obtenue au cours des 9 études menées chez des adultes non âgés ayant reçu des doses uniques de 30 à 450 mg (*voir aussi* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Atteinte rénale : On a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de la lamotrigine (100 mg) administrée par voie orale à 12 sujets présentant une insuffisance rénale chronique (clairance moyenne de la créatinine de 13 mL/min) qui ne prenaient pas d'autres antiépileptiques. Dans cet essai, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée a été prolongée (de 63 % en moyenne) comparativement à celle relevée chez des sujets ayant une fonction rénale normale (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale; et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Hémodialyse : On a comparé les données recueillies chez 6 sujets hémodialysés à celles obtenues chez des sujets ayant une fonction rénale normale et on a constaté que la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée double entre les dialyses et diminue de moitié durant la dialyse.

Atteinte hépatique : On a mené une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de lamotrigine chez 24 sujets présentant différents degrés d'atteinte hépatique (stade A, atteinte légère, $n = 12$; stade B, atteinte modérée, $n = 5$; stade C, atteinte sévère, $n = 7$) et 12 sujets en bonne santé qui constituaient le groupe témoin. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe et de la demi-vie plasmatique étaient environ 2 et 3 fois plus élevées, respectivement, que celles notées chez le groupe témoin, la clairance diminuant de manière proportionnelle. Dans le groupe de patients présentant une atteinte hépatique légère, on a noté, même s'il n'y avait pas de différence statistique entre les valeurs moyennes de ce groupe et celles du groupe témoin, qu'un sous-groupe de 1 à 4 patients (selon le paramètre pharmacocinétique examiné) affichait des valeurs individuelles anormales, correspondant à celles du groupe de patients présentant une atteinte hépatique modérée (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Maladie de Gilbert : La maladie de Gilbert (hyperbilirubinémie non conjuguée idiopathique) ne semble pas influencer sur le profil pharmacocinétique de la lamotrigine.

Antiépileptiques administrés en concomitance : Chez les personnes épileptiques, l'administration de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique qui induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine (phénytoïne, carbamazépine, primidone ou phénobarbital) réduit la demi-vie moyenne de la lamotrigine à 13 heures; l'administration de la lamotrigine avec de l'acide valproïque prolonge la demi-vie et réduit la clairance de la lamotrigine de façon considérable. Enfin, lorsqu'on administre la lamotrigine à la fois avec de l'acide valproïque et un antiépileptique qui induit la

glucuroconjugaison de la lamotrigine, la demi-vie de la lamotrigine peut être prolongée jusqu'à 27 heures environ. Les valeurs des principaux paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine chez les adultes épileptiques et les volontaires en bonne santé sont présentées au Tableau 7. Chez les enfants épileptiques, ces valeurs sont présentées au Tableau 8.

Tableau 7 Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des adultes épileptiques et des volontaires en bonne santé

Doses de lamotrigine administrées		Jeunes volontaires en bonne santé		Adultes épileptiques		
		Lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque ²	Lamotrigine + antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque	Lamotrigine + antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine + acide valproïque
T _{max} (h)	Dose unique	2,2 (0,25-12,0) ¹	1,8 (1,0-4,0)	2,3 (0,5-5,0)	4,8 (1,8-8,4)	3,8 (1,0-10,0)
	Doses multiples	1,7 (0,5-4,0)	1,9 (0,5-3,5)	2,0 (0,75-5,93)	N.D.	N.D.
t _{1/2}	Dose unique	32,8 (14,0-103,0)	48,3 (31,5-88,6)	14,4 (6,4-30,4)	58,8 (30,5-88,8)	27,2 (11,2-51,6)
	Doses multiples	25,4 (11,6-61,6)	70,3 (41,9-113,5)	12,6 (7,5-23,1)	N.D.	N.D.
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	Dose unique	0,44 (0,12-1,10)	0,30 (0,14-0,42)	1,10 (0,51-2,22)	0,28 (0,16-0,40)	0,53 (0,27-1,04)
	Doses multiples	0,58 (0,25-1,15)	0,18 (0,12-0,33)	1,21 (0,66-1,82)	N.D.	N.D.

N.D. = non déterminé

1. Écart des valeurs individuelles dans tous les essais.

2. Acide valproïque administré de façon prolongée (essai sur les doses multiples) ou durant 2 jours (essai sur les doses uniques).

Tableau 8 Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des enfants épileptiques

Population d'enfants à l'étude	Nombre de sujets	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/min/kg)
Enfants de 10 mois à 5,3 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	10	3,0 (1,0-5,9)	7,7 (5,7-11,4)	3,62 (2,44-5,28)
Patients prenant des antiépileptiques n'ayant aucun effet connu sur les enzymes métabolisant le médicament	7	5,2 (2,9-6,1)	19,0 (12,9-27,1)	1,2 (0,75-2,42)
Patients prenant de l'acide valproïque seulement	8	2,9 (1,0-6,0)	44,9 (29,5-52,5)	0,47 (0,23-0,77)
Enfants de 5 à 11 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	7	1,6 (1,0-3,0)	7,0 (3,8-9,8)	2,54 (1,35-5,58)
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine avec de l'acide valproïque	8	3,3 (1,0-6,4)	19,1 (7,0-31,2)	0,89 (0,39-1,93)
Patients prenant de l'acide valproïque seulement*	3	4,5 (3,0-6,0)	55,4 (24,3-73,7)	0,31 (0,20-0,54)
Patients de 13 à 18 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	11	†	†	1,3
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine avec de l'acide valproïque	8	†	†	0,5
Patients prenant de l'acide valproïque seulement	4	†	†	0,3

* Deux sujets ont été inclus dans le calcul du T_{max} moyen.

† Paramètre non estimé

L'oxcarbazépine, la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, le felbamate, le zonisamide et le topiramate n'ont pas influencé les concentrations plasmatiques de la lamotrigine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament médicament, Antiépileptiques).

Autres interactions médicamenteuses

L'administration prolongée d'acétaminophène a entraîné une légère réduction de la t_{1/2} et l'augmentation de la clairance d'une dose unique de lamotrigine. Selon les études, les contraceptifs oraux et la rifampine augmentent également la clairance apparente de la lamotrigine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'administration concomitante d'olanzapine n'a pas eu d'effet pertinent sur le plan clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de lamotrigine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C, dans un endroit sec. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

25 mg :

Chaque comprimé de couleur blanche à blanchâtre, en forme de bouclier, portant l'inscription « P » au-dessus « 25 » sur un côté et rainurés de l'autre contient 25 mg de lamotrigine, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, povidone et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

100 mg :

Chaque comprimé de couleur pêche, en forme de bouclier, portant l'inscription « P » au-dessus « 100 » sur un côté et rainurés de l'autre contient 100 mg de lamotrigine, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose, FD&C jaune n° 6, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, povidone et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.

150 mg :

Chaque comprimé de couleur crème, en forme de bouclier, portant l'inscription « P » dessus « 150 » sur un côté et rainurés de l'autre contient 150 mg de lamotrigine, et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, povidone, oxyde de fer jaune et stéarate de magnésium. Disponible en flacons de 60, 100 et 500 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

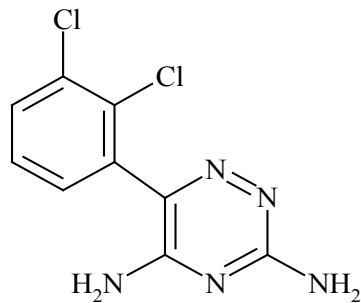
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : lamotrigine

Nom chimique : 1,2,4-Triazine-3,5-diamine, 6-(2,3-dichlorophenyl)- [USAN] 6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazine-3,5-diamine [Chem. Abstr.]

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_7Cl_2N_5$

Masse moléculaire : 256,09 g/mol

Description : La lamotrigine se présente sous la forme d'une poudre de couleur blanche ou crème. Son pKa à 25 °C est de 5,7. Elle est presque insoluble dans l'eau (0,017 % p/v) et légèrement soluble dans l'éthanol (0,41 % p/v), le chloroforme (0,11 % p/v) et l'octanol (0,28 % p/v).

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité sur les comprimés de phl-LAMOTRIGINE à 150 mg a été réalisée. Les données pharmacocinétiques et de biodisponibilité ont été mesurées chez 24 volontaires sous conditions *de jeûne* et *d'alimentation*. Les résultats sont résumés dans les tableaux suivants.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ Les comprimés phl-LAMOTRIGINE à 150 mg (Pharmel inc., Québec, Canada) [Une dose unique de lamotrigine 1 x 150 mg en administration orale sous condition <i>de jeûne</i>] De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
L'ESSAI par rapport à LA RÉFÉRENCE Les paramètres pharmacocinétiques				
PARAMÈTRE	TEST phl-LAMOTRIGINE†	RÉFÉRENCE*	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE 95%
ASC _{0-72h} (ng.h/ml)	65226,2 66407,4 (19,2)	64022,0 65261,4 (20,0)	101,88	99,53-104,29
ASC ₁ (ng.h/ml)	93598,1 99490,7 (39,1)	92171,4 99980,7 (48,2)	101,55	95,76-107,68
C _{max} (ng/ml)	1862,3 1881,8 (14,3)	1906,9 1923,6 (13,5)	97,66	93,16-102,38
T _{max} ** (h)	2,00 (59,1)	1,58 (64,6)		
T _{1/2} ** (h)	42,98 (39,2)	44,13 (51,7)		

† Les comprimés phl-LAMOTRIGINE, Pharmel inc.

* Les comprimés LAMICTAL^{MD} à 150 mg (GlaxoSmithKline inc., Mississauga, Ontario)

** T_{max} and T_{1/2} exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Les comprimés phl-LAMOTRIGINE à 150 mg (Pharmel inc., Québec, Canada)
[Une dose unique de lamotrigine 1 x 150 mg en administration orale sous condition *d'alimentation*]

De données mesurées
Moyenne géométrique
Moyenne arithmétique (CV%)

L'ESSAI par rapport à LA RÉFÉRENCE Les paramètres pharmacocinétiques

PARAMÈTRE	TEST phl-LAMOTRIGINE†	RÉFÉRENCE*	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES %	INTERVALLE DE CONFIANCE 95%
ASC _{0-72 h} (ng.h/ml)	65459,4 66344,0 (18,3)	64305,9 65307,3 (19,3)	101,79	99,83-103,80
ASC ₁ (ng.h/ml)	87521,3 90442,9 (27,1)	85888,1 89053,3 (28,6)	101,90	97,80-106,18
C _{max} (ng/ml)	1904,4 1912,4 (11,0)	1865,2 1869,9 (9,7)	102,10	99,20-105,09
T _{max} ** (h)	3,12 (35,0)	3,23 (32,3)		
T _{1/2} ** (h)	36,27 (25,3)	36,04 (24,8)		

† Les comprimés phl-LAMOTRIGINE, Pharmel inc.

* Les comprimés LAMICTAL^{MD} à 150 mg (GlaxoSmithKline inc., Mississauga, Ontario)

** T_{max} and T_{1/2} exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des adultes, on a pu démontrer que la lamotrigine réduit efficacement la fréquence des crises épileptiques et le nombre de jours avec crises lorsqu'on l'intègre au traitement antiépileptique en cours chez des adultes souffrant de crises partielles, avec ou sans crises tonico-cloniques généralisées, dont l'état n'est pas maîtrisé de façon satisfaisante.

En outre, on a démontré l'efficacité de la lamotrigine en tant que traitement d'appoint chez des enfants et des adultes atteints du syndrome de Lennox-Gastaut. On a noté une réduction notable des crises motrices graves, des effondrements épileptiques et des crises tonico-cloniques après le traitement par la lamotrigine comparativement aux patients ayant reçu un placebo. Une amélioration des aptitudes cognitives (langage, communication non verbale, vigilance, attention, faculté intellectuelle), du comportement et de la motricité fine a été observée avec le traitement par la lamotrigine chez ces patients.

Également, la lamotrigine, utilisée en monothérapie, a été évaluée chez des patients adultes ($n = 443$) ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie (crises partielles avec ou sans crises tonico-cloniques secondairement généralisées, ou crises tonico-cloniques généralisées d'emblée). Les résultats de ces études ont révélé une efficacité comparable à celle des traitements présentement approuvés (temps écoulé jusqu'à la première crise, fréquence des crises, pourcentage de patients exempts de crises) ainsi qu'une fréquence plus faible d'effets indésirables.

Des essais cliniques ont aussi révélé que, parmi les patients adultes (tous types de crises) qui passent d'une polythérapie à la monothérapie par la lamotrigine, la maîtrise des crises se maintient ou s'améliore chez une proportion significative d'entre eux. L'efficacité s'est maintenue durant un traitement de longue durée (jusqu'à 152 semaines).

Un essai de 24 semaines a été réalisé auprès de patients âgés ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie. On a administré de la lamotrigine à 102 patients et de la carbamazépine à 48 autres, les 2 médicaments étant utilisés en monothérapie. Les résultats ont indiqué une efficacité comparable et ont permis de constater que la lamotrigine était bien tolérée chez les personnes âgées. Cependant, en raison du petit nombre de patients et de leur répartition inégale entre les 2 groupes, on ne peut formuler de conclusions définitives sur l'innocuité relative des 2 médicaments.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

Études menées *in vivo*

Le profil d'activité antiépileptique de la lamotrigine obtenu au cours des études menées *in vivo* chez l'animal permet de supposer que cet agent peut être bénéfique dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées. On a démontré l'efficacité de la lamotrigine au moyen des tests suivants : le test d'électrochoc maximal (MES), le test de la dose maximale de pentylènetétrazole, ainsi que les tests d'évaluation de la décharge après stimulation électrique (EEAD) et visuelle (VEAD). Chez la souris et chez le rat, l'effet de la lamotrigine est plus long que celui de la phénytoïne, de la carbamazépine, du diazépam et du valproate. Sa puissance se compare

à celle de la phénytoïne (souris), du phénobarbital (rat), de la carbamazépine (rat) et du diazépam (souris) (voir Tableau 9).

Tableau 9 Puissance et durée de l'effet de la lamotrigine à la suite de crises provoquées au cours du test d'électrochoc maximal

Médicament	DE ₅₀ pour la suppression de l'extension des pattes postérieures (mg/kg p.o.)		Durée de l'activité maximale (h)	
	Souris	Rat	Souris	Rat
Lamotrigine	2,6-3,8	1,9-3,3	1-8	1-8
Phénytoïne	3,5	19,7	8	1
Phénobarbital	9,1	4,7	1	1
Carbamazépine	6,9	2,5	1	0,25
Valproate	332,4	238	0,25	1
Diazépam	3,2	16,9	1	1

Les études ayant porté sur l'administration d'une seule dose de lamotrigine par voie orale à des souris et à des rats ont mis en évidence des DE₅₀ variant entre 1,9 et 3,8 mg/kg. On a observé des effets toxiques sur le SNC seulement lorsqu'on a administré une dose de lamotrigine équivalant à plusieurs fois la DE₅₀; ces effets ont été les suivants : ataxie et tremblements (à 140 mg/kg); convulsions (à 300 et à 675 mg/kg chez la souris et chez le rat, respectivement). Les DE₅₀ obtenues chez la souris et chez le rat auxquels on avait administré plusieurs doses du médicament ne différaient pas des DE₅₀ observées lors de l'administration d'une dose unique. Chez la souris, la lamotrigine en administration prolongée a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/j. Chez le rat, on a observé de rares cas de convulsions possiblement liés au traitement (pas plus d'un seul cas par groupe posologique de 46 à 49 animaux); pour la posologie de 15 mg/kg/j, cet effet ne s'est manifesté qu'à partir de la 24^e semaine du traitement prolongé par voie orale.

Pharmacocinétique – Évaluation préclinique

On a constaté que la lamotrigine s'accumulait dans les reins du rat mâle, se fixait aux tissus oculaires contenant de la mélanine chez le rat pigmenté et le singe cynomolgus, et prolongeait le temps de vidange gastrique chez le rat. Chez le chien, la lamotrigine a été largement métabolisée en un métabolite 2-N-méthylque qui a entraîné un allongement proportionnel à la dose de l'intervalle P-R et du complexe QRS sur le tracé électrocardiographique. Chez l'humain, on n'a retrouvé que des traces de ce métabolite (< 0,6 % de la dose de lamotrigine) dans l'urine. Les études cliniques menées chez l'humain n'ont révélé aucune des manifestations observées chez l'animal quant à l'accumulation de la lamotrigine dans les reins, à sa fixation à la mélanine, à la prolongation du temps de vidange gastrique et à la modification de l'activité cardiaque.

Études menées in vitro

Les études de pharmacologie menées *in vitro* semblent indiquer que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodiques sensibles au potentiel d'action en stabilisant la membrane neuronale et en empêchant la libération d'acides animés neurotransmetteurs excitateurs (notamment celle du glutamate et de l'aspartate) qui, croit-on, jouent un rôle dans le déclenchement et la propagation des crises épileptiques.

On a démontré que la lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase *in vitro*. Par conséquent, il existe un risque d'interférence avec le métabolisme des folates durant le traitement au long cours (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes). Les études cliniques ont permis de constater qu'elle n'influe pas sur la concentration sanguine de folates ni sur les paramètres hématologiques connexes.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les doses uniques létales de lamotrigine ont été déterminées chez la souris et chez les rats mâles et femelles, pour les voies orale et intraveineuse. Le Tableau 10 donne la liste des DL₅₀ obtenues.

Tableau 10 Études sur la toxicité aiguë

Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)			
	Souris		Rat	
	Mâle	Femelle	Mâle	Femelle
Orale	245	292	205	163
Intraveineuse	141	134	107	112

Les doses les plus faibles ayant provoqué la mort ont été les suivantes : 300 mg/kg (voie orale) et 125 mg/kg (voie intraveineuse) chez la souris et 140 mg/kg (voie orale) et 100 mg/kg (voie intraveineuse) chez le rat. Les décès sont survenus à peine une minute après l'administration par voie intraveineuse et 30 minutes après l'administration par voie orale. Les convulsions cloniques (chez le rat seulement) ont été le signe de toxicité le plus important que l'on ait observé. On a en outre noté des tremblements, de l'ataxie, de l'hypoactivité, un ralentissement de la respiration ainsi que de l'hypothermie. Les survivants se sont généralement rétablis dans les 24 heures, mais l'hypoactivité a persisté plusieurs jours chez certains animaux.

Toxicité à long terme

On a mené des études de durée intermédiaire (14 à 30 jours) chez le rat (voies orale et intraveineuse), le singe ouistiti (voie orale) et le singe cynomolgus (voie intraveineuse).

Chez le rat, les effets couramment associés à l'administration de lamotrigine par voie orale ont été les suivants : néphropathie spécifique (mâles, 1 mg/kg/j), accroissement en poids du contenu gastrique (6,25 mg/kg/j), accroissement de la consommation hydrique et du débit urinaire (10 mg/kg/j), ralentissement du gain pondéral et diminution de la consommation alimentaire (22,5 mg/kg/j), ainsi que convulsions (50 mg/kg/j).

Les singes ouistitis, pour leur part, ont reçu soit une seule dose quotidienne de lamotrigine variant entre 10 et 100 mg/kg, soit 3 doses quotidiennes variant entre 10 et 50 mg/kg. On a constaté les effets suivants, aux doses les plus faibles administrées : légère diminution des numérations leucocytaire et érythrocytaire et des valeurs des paramètres connexes (100 mg/kg/j ou 22,5 mg/kg/dose, 3 f.p.j.); incoordination suivant l'administration, légère perte pondérale,

diminution de la consommation alimentaire (50 mg/kg/j ou 22,5 mg/kg/dose, 3 f.p.j.); sialorrhée et vomissements suivant l'administration (10 mg/kg/j ou 22,5 mg/kg/dose, 3 f.p.j.). On n'a noté aucune modification des concentrations sanguine, cérébrale et hépatique des folates.

Dans une étude de 14 jours sur l'administration par voie intraveineuse, on a administré à des singes cynomolgus des doses quotidiennes de lamotrigine variant entre 5 et 20 mg/kg. On a observé les effets suivants (peu après l'administration), aux doses les plus faibles administrées : ataxie, vomissements et diminution de la consommation alimentaire (10 mg/kg); nystagmus (15 mg/kg); agitation et légère perte pondérale (20 mg/kg).

Dans des études de longue durée sur les effets toxiques de la lamotrigine par voie orale, des souris ont reçu durant 90 jours des doses quotidiennes de lamotrigine pouvant atteindre 60 mg/kg. Par ailleurs, on a administré à des rats durant 90 jours, 6 mois et un an des doses de lamotrigine pouvant atteindre 30 mg/kg/j, 25 mg/kg/j et 15 mg/kg/j, respectivement. Le seul effet constaté chez les souris a été un accroissement en poids du contenu gastrique, vraisemblablement lié à la prolongation du temps de vidange gastrique (30 et 60 mg/kg/j). Les principales manifestations liées au médicament chez le rat ont été des modifications rénales histopathologiques, observées à toutes les doses administrées; les autres effets constatés ont été semblables à ceux notés au cours d'études de durée intermédiaire chez le rat. On a aussi effectué des évaluations chez d'autres espèces, notamment à l'examen au microscope photonique des coupes rénales provenant d'animaux à qui on avait administré de la lamotrigine; on a également effectué des études *in vitro* sur la fixation de la lamotrigine radiomarquée par le cortex rénal. Ces études n'ont permis de démontrer des effets rénaux que chez les rats mâles, effets qui consistaient en une exacerbation de la modification spontanée des gouttelettes hyalines liée à l'épuration de la globuline $\alpha_2\text{u}$ dans les tubes proximaux. La globuline $\alpha_2\text{u}$ est une protéine spécifique synthétisée par le foie du rat mâle seulement. Les gouttelettes hyalines sont des lysosomes secondaires qui contiennent de la globuline $\alpha_2\text{u}$. La lamotrigine s'accumule elle aussi dans l'épithélium des tubes proximaux, sous forme d'inclusions rectilignes et cristallines contenant vraisemblablement aussi de la globuline $\alpha_2\text{u}$. L'accumulation cellulaire, proportionnelle à la durée de l'administration et à la dose administrée, entraîne une dégénérescence de la cellule, suivie d'une éventuelle régénération. Ces changements sont compatibles avec ceux qui sont associés à la « néphropathie des hydrocarbures légers », une affection spécifique du rat mâle réversible à l'arrêt du traitement et dont on ne trouve pas d'équivalent chez l'humain.

On a administré par voie orale à des singes cynomolgus des doses quotidiennes de lamotrigine atteignant 20 mg/kg dans le cadre d'études de 13 semaines, de 26 semaines et de 52 semaines. Seuls les animaux qui avaient reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg de lamotrigine ont manifesté des effets indésirables après l'administration; on a ainsi noté de l'ataxie, de la léthargie, des tremblements et des troubles locomoteurs, ainsi que des convulsions chez certains animaux participant à l'étude de 26 semaines. L'administration de doses quotidiennes d'à peine 5 mg/kg a en outre entraîné un ralentissement du gain pondéral et une perte de poids temporaire, mais seulement chez les singes participant à l'étude de 52 semaines.

Cancérogénicité

On n'a pas observé d'effet cancérigène chez des souris ayant reçu de la lamotrigine par voie orale (10 à 30 mg/kg/j) durant une période pouvant atteindre 106 semaines. La lamotrigine ne s'est pas

révélée davantage cancérigène dans le cadre de 2 études menées sur des rats auxquels on avait administré des doses quotidiennes variant entre 1 et 10 mg/kg durant une période pouvant atteindre 104 semaines (femelles) ou 112 semaines (mâles). Dans ces 2 études, le traitement n'a pas influé sur la survie.

Mutagénicité

La lamotrigine ne s'est pas révélée mutagène dans des analyses de mutagénicité *in vitro* effectuées sur des systèmes microbiens (test d'Ames) ou mammifère (lymphomes de souris), avant ou après activation métabolique. La lamotrigine n'a, en outre, eu aucun effet sur la fréquence des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains en culture exposés à des concentrations de lamotrigine atteignant 1 000 µg/mL, et ce, avant ou après activation métabolique de type S9. Les analyses menées avant activation métabolique à des concentrations de lamotrigine de 500 et de 1 000 µg/mL ont pour leur part mis en évidence des effets cytotoxiques du médicament.

À l'issue d'analyses effectuées *in vivo*, aucun accroissement de la fréquence des aberrations chromosomiques n'a été observé dans les cellules de moelle osseuse chez des rats traités avec des doses de lamotrigine pouvant atteindre 200 mg/kg.

Reproduction et tératologie

La lamotrigine ne s'est pas révélée tératogène chez les souris femelles ni chez les rates et les lapines ayant reçu par voie orale des doses de lamotrigine atteignant 14, 4, et 4 fois, respectivement, la posologie d'entretien maximale actuellement recommandée chez l'humain (dose quotidienne de 500 mg ou de 7 mg/kg), et ce, lorsqu'on a administré la lamotrigine au cours du stade le plus actif de l'organogenèse, ou encore lorsqu'on a instauré le traitement avant la phase d'organogenèse et qu'on l'a poursuivi tout au long de cette période. Ces mêmes études ont révélé des effets toxiques chez la mère et, par voie de conséquence, chez le fœtus; ces effets se sont traduits par une baisse du poids fœtal et/ou par un retard d'ossification. On a mené d'autres études de tératologie portant, cette fois, sur l'administration en bolus du sel d'iséthionate de lamotrigine par voie intraveineuse à raison de plusieurs fois la dose orale prévue pour l'humain. La lamotrigine administrée par voie intraveineuse a provoqué des convulsions ou des troubles de la coordination chez les rates et les lapines aux doses de 30 mg/kg et de 15 mg/kg, respectivement. La dose de 30 mg/kg a en outre entraîné, chez les rates seulement, une hausse de la mortalité intra-utérine, sans toutefois donner lieu à des manifestations tératogènes.

Dans le cadre d'une autre étude, on a administré des doses quotidiennes de 5, de 10 et de 20 mg/kg de lamotrigine par voie orale à des rates avant et durant la période d'accouplement, ainsi que durant les périodes de gestation et d'allaitement. On a constaté un léger allongement de la période de gestation chez les femelles du groupe traité à raison de 20 mg/kg ayant pu mener cette gestation à terme ($22,0 \pm 0,0$ j vs. $21,5 \pm 0,5$ j chez les sujets témoins non traités). Les doses employées correspondent environ à 1, 1,5 et 3 fois la dose d'entretien maximale actuellement recommandée chez l'humain (dose quotidienne de 500 mg ou de 7 mg/kg). La même étude a permis d'observer un gain pondéral et une consommation alimentaire moindres chez les femelles de la génération parentale traitées à raison de 20 mg/kg/j que chez les femelles témoins; ces manifestations sont révélatrices des effets toxiques du médicament chez la mère. Par ailleurs, on n'a remarqué aucun effet tératogène chez les petits nés par césarienne. Les effets toxiques chez la mère se sont traduits par une diminution de la taille et du poids fœtaux moyens lorsque la mère avait été traitée à une

posologie de 20 mg/kg; la fréquence de 2 variantes squelettiques a augmenté, tandis que la fréquence d'une variante squelettique a diminué. L'administration des mêmes doses quotidiennes de 5, de 10 et de 20 mg/kg à des rates gravides de la même souche, de la 15^e à la 20^e journée de gestation seulement, a entraîné, aux doses de 10 et de 20 mg/kg, une toxicité plus marquée chez la mère que celle que l'on avait notée au cours de la première étude; les manifestations toxiques ont été les suivantes : déshydratation, hypothermie, ainsi que ralentissement du gain pondéral et diminution de la consommation alimentaire. Les sujets traités à la dose de 5 mg/kg ont présenté une plus faible diminution du gain pondéral. Chez les rates traitées à la dose de 20 mg/kg, la période de gestation a été prolongée (22,6 j vs. 22,0 j chez les sujets témoins non traités); de plus, les effets toxiques du médicament ont entraîné un accroissement du nombre de ratons mort-nés (partie ou totalité de la portée) chez les mères traitées à raison de 10 ou de 20 mg/kg, ainsi qu'une hausse de la mortalité néonatale.

La lamotrigine ne s'est pas révélée tératogène même à des doses toxiques pour la mère et létales pour le fœtus. Cela dit, comme les études effectuées sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prévoir la réponse chez le sujet humain, la lamotrigine ne doit être administrée à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Les données provenant des études cliniques montrent que la lamotrigine n'influe pas sur les concentrations sanguines de folates chez l'adulte; ses effets sur la concentration sanguine fœtale de folates sont toutefois inconnus.

RÉFÉRENCES

1. Anon. Lamotrigine. *Drugs Future* 1987; 12(6):595-596.
2. Betts T, Goodwin G, Withers RM, Yuen AW. Human safety of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl. 2:S17-S21.
3. Binnie CD, van Emde BW, Kasteleijn-Nolste-Trenite DG, de Korte RA, Meijer JW, Meinardi H *et al.* Acute effects of lamotrigine (BW430C) in persons with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27(3):248-254.
4. Binnie CD, Debets RM, Engelsman M, Meijer JW, Meinardi H, Overweg J *et al.* Double-blind crossover trial of lamotrigine (Lamictal) as add-on therapy in intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 4(3):222-229.
5. Binnie CD, Van Wieringen A, Meijer JW, Peck AW, de Vries J. Comparison of the effects of lamotrigine and phenytoin on the EEG power spectrum and cortical and brainstem-evoked responses of normal human volunteers. *Neuropsychobiology* 1989; 21(3):157-169.
6. Binnie CD. Lamotrigine. *Comprehensive Epileptology* Ed M Dam and L Gram New York, Raven Press, 1991;665-670.
7. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995; 345(8948):476-479.
8. Brodie MJ. Lamotrigine monotherapy: An overview. *R Soc Med: Int Congr Symp Ser* 1996;(214):43-49.
9. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37(1):81-87.
10. Cohen AF, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck AW, Miller AA. Lamotrigine (BW430C), a potential anticonvulsant. Effects on the central nervous system in comparison with phenytoin and diazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20(6):619-629.
11. Cohen AF, Land GS, Breimer DD, Yuen WC, Winton C, Peck AW. Lamotrigine, a new anticonvulsant: pharmacokinetics in normal humans. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42(5):535-541.
12. Depot M, Powell JR, Messenheimer JA, Jr., Cloutier G, Dalton MJ. Kinetic effects of multiple oral doses of acetaminophen on a single oral dose of lamotrigine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48(4):346-355.

13. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* 1997; 38(1):68-73.
14. Dulac O, Kaminska A. Use of lamotrigine in Lennox-Gastaut and related epilepsy syndromes. *J Child Neurol* 1997; 12 Suppl. 1:S23-S28.
15. Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995; 50(4):691-713.
16. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(1):152-176.
17. Jawad S, Oxley J, Yuen WC, Richens A. The effect of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22(2):191-193.
18. Jawad S, Richens A, Goodwin G, Yuen WC. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory partial seizures. *Epilepsia* 1989; 30(3):356-363.
19. Leach MJ, Baxter mg, Critchley MA. Neurochemical and behavioral aspects of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl. 2:S4-S8.
20. Loiseau P, Yuen AW, Duche B, Menager T, Arne-Bes MC. A randomised double-blind placebo-controlled crossover add-on trial of lamotrigine in patients with treatment-resistant partial seizures. *Epilepsy Res* 1990; 7(2):136-145.
21. Matsuo F, Bergen D, Faught E, Messenheimer JA, Dren AT, Rudd GD *et al.* Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. U.S. Lamotrigine Protocol 0.5 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993; 43(11):2284-2291.
22. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, Leroy RF, Zielinski JJ, Mattson R *et al.* Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35(1):113-121.
23. Mikati MA, Schachter SC, Schomer DL, Keally M, Osborne-Shafer P, Seaman CA *et al.* Long-term tolerability, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12(4):312-321.
24. Miller AA, Sawyer DA, Roth B, Peck AW, Leach MJ, Wheatley PL *et al.* Lamotrigine. New Anticonvulsant Drugs Meldrum BS, Porter RJ, Eds London: Libbey, 1986;165-177.
25. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome.

- Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(25):1807-1812.
26. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl. 2:S9-12.
 27. Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(1):117-120.
 28. Posner J, Holdich T, Crome P. Comparison of lamotrigine pharmacokinetics in young and elderly healthy volunteers. *J Pharm Med* 1991; 1(3):121-128.
 29. Richens A, Yuen AW. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl. 2:S13-S16.
 30. Richens A. Pharmacokinetics of lamotrigine. Dans : Richens A., ed. Clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent. Wells Medical Limited, Kent, 1992;21-27.
 31. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6(3):221-226.
 32. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(2):359-367.
 33. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2):312-322.
 34. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32(6):305-307.
 35. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25(6):284-289.
 36. Yuen AW. Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl. 5:S33-S36.
 37. Monographie de produit : LAMICTAL^{MD} (lamotrigine), GlaxoSmithKline inc., date de révision : 23 mars 2015. Numéro de contrôle : 179706.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMATEUR**

**Pr phl-LAMOTRIGINE
Comprimés de lamotrigine USP**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de phl-LAMOTRIGINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de phl-LAMOTRIGINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

L'information ci-après est destinée aux patients, ou aux parents de ces patients, qui vont recevoir phl-LAMOTRIGINE. Avant de commencer à prendre phl-LAMOTRIGINE, veuillez lire attentivement ce qui suit, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez le présent document; il pourrait encore vous être utile.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le médecin vous a prescrit phl-LAMOTRIGINE, à vous ou à votre enfant, pour maîtriser l'épilepsie. Veuillez suivre ses recommandations à la lettre.

Les effets de ce médicament :

phl-LAMOTRIGINE agit sur les substances chimiques du cerveau qui transmettent des messages aux nerfs. phl-LAMOTRIGINE aide à maîtriser les crises épileptiques.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous NE devez PAS prendre ou utiliser phl-LAMOTRIGINE si vous êtes hypersensible (allergique) à la lamotrigine ou à tout autre ingrédient des comprimés phl-LAMOTRIGINE (*voir* Les ingrédients non médicinaux sont).

L'ingrédient médicinal est :

lamotrigine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydrate, povidone, stéarate de magnésium et les colorants suivants : 25 mg (comprimés de couleur blanche) : aucun colorant; 100 mg (comprimés de couleur pêche) : AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium 17; 150 mg (comprimés de couleur crème) : oxyde de fer jaune 10.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 25, 100 et 150 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Éruptions cutanées graves

Des éruptions cutanées graves exigeant l'hospitalisation se sont produites avec l'emploi de la lamotrigine. Les symptômes comprennent ampoules, peau qui pèle (lèvres, yeux, bouche ou organes génitaux), enflure du visage et/ou de la langue, urticaire, enflure des ganglions lymphatiques et fièvre. Si vous ou votre enfant présentez ces symptômes, obtenez immédiatement des soins médicaux.

Chez les enfants, une éruption cutanée grave peut être confondue avec une infection. Si votre enfant présente une éruption cutanée et de la fièvre pendant la prise de phl-LAMOTRIGINE, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Ne prenez PAS plus de comprimés que la quantité prescrite par votre médecin. Si vous dépassez le nombre de comprimés recommandé, le risque de réaction cutanée grave est plus élevé.

Le risque d'éruption cutanée grave est plus grand chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée à la suite de la prise d'autres antiépileptiques. Si vous ou votre enfant avez déjà eu une telle réaction à un autre antiépileptique, il faut que vous en avisiez votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser phl-LAMOTRIGINE si vous ou votre enfant :

- Avez déjà manifesté une réaction inhabituelle ou allergique à phl-LAMOTRIGINE.
- Êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans les comprimés phl-LAMOTRIGINE.
- Avez déjà eu une éruption cutanée lors d'un traitement antérieur par la lamotrigine ou tout autre médicament antiépileptique.
- Avez déjà eu une méningite après avoir pris de la lamotrigine.
- Êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il existe un risque de malformations (p. ex. fente labiale (bec-de-lièvre) ou fente palatine (du palais)) associé à l'emploi de la lamotrigine pendant les premiers mois de la grossesse. La prise d'acide folique en prévision d'une grossesse et au début de celle-ci peut être envisagée. Si vous prenez phl-LAMOTRIGINE pendant que vous êtes enceinte, vous pouvez vous inscrire au Registre nord-américain des grossesses chez les femmes prenant des médicaments antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) en composant le numéro de téléphone qui figure à la fin du présent dépliant.
- Allaitiez. La lamotrigine passe dans le lait maternel et peut produire des effets indésirables chez le nourrisson allaité. Si, après avoir consulté votre professionnel de la santé, vous décidez

d'allaiter pendant que vous prenez phl-LAMOTRIGINE, il faudra surveiller attentivement votre bébé pour être en mesure de déceler chez lui des symptômes tels que des troubles respiratoires, des épisodes d'arrêt momentané de la respiration, la somnolence ou des difficultés à la tétée. En présence de tels symptômes, communiquez sans tarder avec le professionnel de la santé qui suit votre enfant.

- Prenez d'autres médicaments, prescrits ou vendus sans ordonnance, y compris la pilule contraceptive ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes.
- Souffrez d'une maladie du foie ou des reins, de troubles cardiaques ou d'une autre maladie.
- Consommez de l'alcool régulièrement.

Certaines personnes, peu nombreuses, ont une réaction allergique ou une réaction cutanée potentiellement grave lorsqu'elles prennent la lamotrigine. À défaut de traitement, ces réactions peuvent évoluer vers des problèmes de santé plus sérieux tels que la défaillance d'un organe. Vous devez connaître les symptômes à surveiller pendant la prise de phl-LAMOTRIGINE. Veuillez lire la section *Effets secondaires graves : fréquence et procédures à suivre* du présent dépliant pour obtenir de plus amples renseignements à ce sujet.

On a signalé quelques cas de comportements suicidaires (y compris des idées suicidaires et des tentatives de suicide) chez des patients traités par des antiépileptiques tels que la lamotrigine. Si à un moment ou à un autre vous/votre enfant avez des idées de cette nature, communiquez sans tarder avec votre médecin. **Ne cessez pas de prendre phl-LAMOTRIGINE sans d'abord consulter votre médecin.**

Les crises que provoquent certains types d'épilepsie peuvent parfois s'aggraver ou devenir plus fréquentes pendant le traitement par phl-LAMOTRIGINE. Certains patients peuvent présenter des crises sévères, susceptibles de provoquer de graves problèmes de santé. Si vos crises augmentent en fréquence ou en gravité pendant que vous prenez phl-LAMOTRIGINE, consultez un médecin dès que possible.

L'administration de phl-LAMOTRIGINE ne doit être cessée que sur les conseils du médecin. Assurez-vous de toujours avoir avec vous une quantité suffisante de phl-LAMOTRIGINE. N'oubliez pas que ce médicament a été prescrit uniquement à votre intention ou celle de votre enfant; ne le faites pas prendre à qui que ce soit d'autre.

La prise du mauvais médicament peut entraîner des problèmes de santé graves. Lorsque votre professionnel de la santé vous remet une ordonnance de phl-LAMOTRIGINE, assurez-vous de pouvoir la lire lisiblement et parlez avec votre pharmacien pour vérifier qu'on vous remet le bon médicament.

Conduite et utilisation de machines : Les personnes dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire de véhicules ni faire fonctionner de machines ou d'appareils. Il faut éviter de

pratiquer des activités nécessitant une attention particulière tant que vous ne saurez pas comment vous/votre enfant réagissez à phl-LAMOTRIGINE. On a signalé des étourdissements, des troubles de la coordination, de la somnolence, de la vision double et de la vision brouillée chez des patients traités par la lamotrigine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Consultez votre médecin avant d'administrer à votre enfant ou de prendre d'autres médicaments (même ceux vendus sans ordonnance), des plantes médicinales et des produits de médecine douce. Certains médicaments peuvent entraîner divers effets secondaires lorsqu'ils sont administrés en même temps que phl-LAMOTRIGINE .

Vous/votre enfant ne devez ni commencer, ni arrêtez pas la prise de la pilule contraceptive ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous/votre enfant constatez des changements liés à vos menstruations (p. ex., saignements intermenstruels) pendant que vous prenez phl-LAMOTRIGINE et la pilule contraceptive ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes, informez-en votre médecin le plus rapidement possible.

phl-LAMOTRIGINE peut fausser certains tests de laboratoire visant à déceler la présence d'autres médicaments. Si vous/votre enfant devez vous soumettre à des épreuves de laboratoire, indiquez au médecin ou au personnel de l'hôpital que vous prenez phl-LAMOTRIGINE.

Interactions médicament-médicament

Les médicaments susceptibles d'interagir avec phl-LAMOTRIGINE sont notamment les suivants :

- acide valproïque (valproate);
- carbamazépine;
- phénytoïne;
- phénobarbital;
- primidone;
- rispéridone;
- rifampine;
- procaïnamide;
- metformine;
- association de lopinavir et de ritonavir, ou d'atazanavir et de ritonavir;
- contraceptifs oraux et autres produits à base d'hormones féminines.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Il est très important que vous/votre enfant preniez phl-LAMOTRIGINE exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Votre médecin pourrait ajuster la dose du médicament selon vos besoins particuliers. Suivez donc attentivement ses directives. Ne modifiez jamais la dose vous-même.

Si vous prévoyez commencer à prendre ou cesser de prendre des contraceptifs hormonaux ou d'autres produits à base d'hormones féminines, votre médecin vous donnera des instructions précises sur la dose de phl-LAMOTRIGINE.

N'interrompez pas la prise du médicament d'un seul coup; cela pourrait entraîner une augmentation des crises épileptiques. Parlez à votre médecin avant d'arrêter le traitement par phl-LAMOTRIGINE.

Il est important que vous ou votre enfant soyez toujours fidèle à vos rendez-vous de suivi chez le médecin.

phl-LAMOTRIGINE peut être pris avec ou sans aliments.

Les comprimés phl-LAMOTRIGINE doivent être ingérés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

Surdose :

Si vous ou votre enfant croyez avoir pris trop de phl-LAMOTRIGINE communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous/votre enfant oubliez de prendre une dose de médicament, prenez la aussitôt que possible, à moins qu'il ne reste moins de 4 heures avant la prochaine dose, dans ce cas, sautez la dose oubliée et ne tentez pas de vous rattraper en doublant la dose suivante. Prenez ou administrez tout simplement la prochaine dose au moment prévu, et essayez de ne plus faire d'oubli. Demandez conseil auprès de votre médecin pour savoir comment recommencer à prendre le médicament même si vous n'avez arrêté que quelques jours.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de la lamotrigine comprennent :

- vision double, vision brouillée;
- maux de tête;
- tremblements, troubles de la coordination;
- étourdissements;
- nausées, vomissements, indigestion;
- douleur au cou, à l'abdomen ou aux articulations;
- faiblesse ou fatigue;
- somnolence;
- troubles du sommeil (insomnie);

- congestion nasale;
- éruptions cutanées;
- agressivité, agitation ou irritabilité.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Demandez une aide médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Éruptions cutanées ou rougeurs		✓	
Rares	Réactions cutanées graves : éruptions cutanées ou rougeurs pouvant se transformant en une éruption cutanée étendue accompagnée d'ampoules et de peau qui pèle, (surtout près de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales), d'un endolorissement de la bouche ou des yeux, d'une température élevée (fièvre), de symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou de somnolence			✓
	Choréathétose : Mouvements anormaux et incontrôlables des muscles pouvant se produire au niveau du visage, des yeux (nystagmus), du cou, du tronc, des bras ou des jambes	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Demandez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Conjonctivite : picotements des yeux, accompagnés d'écoulements et de la formation de croûtes sur le pourtour des paupières		✓	
Méningite aseptique : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité extrême à la lumière vive			✓
Très rares Hallucinations : le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes		✓	
Cauchemars	✓		
Problèmes de foie et de sang : jaunissement de la peau, démangeaisons, sensibilité ou douleur à l'abdomen, grande fatigue, saignements ou bleus inattendus ou bleuissement des doigts, mal de gorge ou infections (p. ex. un rhume) plus fréquentes que d'habitude.		✓	
Lymphadénopathie : enflure du visage ou gonflement des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Demandez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Graves troubles de la coagulation sanguine : Saignements inattendus ou prolongés, notamment au niveau des gencives ou du nez; présence de sang dans l'urine; apparition inattendue de bleus, notamment sous forme de petits points à la surface de la peau			✓
Fréquence inconnue Idées suicidaires ou pensées autoagressives (voulant se faire du mal)		✓	
Crises plus fréquentes chez des personnes déjà épileptiques			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez un effet inattendu pendant que vous prenez phl-LAMOTRIGINE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière. Refermez bien le flacon après avoir pris les comprimés dont vous avez besoin. **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmel inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par

Pharmel inc.

Montréal Québec

H4P 2T4

Dernière révision : 15 juin 2016

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.