

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTEVA-LACOSAMIDE

lacosamide

comprimés pelliculés de 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

Antiépileptique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 1^{er} août 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 217490

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	23
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	29
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	35
TOXICOLOGIE	36
RÉFÉRENCES	39
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	40

PrTEVA-LACOSAMIDE

Comprimés de lacosamide
50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Ingrédients non médicinaux (liste complète)
Orale	Comprimés pelliculés / 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg	<p>alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc et les colorants mentionnés ci-après.</p> <p>Comprimés de 50 mg : oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.</p> <p>Comprimés de 100 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium, jaune quinolone et oxyde de fer jaune.</p> <p>Comprimés de 150 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium et oxyde de fer jaune.</p> <p>Comprimés de 200 mg : AD&C bleu n° 1 / bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium et ponceau 4R sur substrat d'aluminium.</p>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans)

TEVA-LACOSAMIDE (lacosamide) est indiqué :

- En monothérapie dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes épileptiques. Tous les patients ayant participé à l'essai clinique sur la monothérapie avaient nouvellement ou récemment reçu un diagnostic d'épilepsie (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

- comme traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes épileptiques dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données cliniques sur l'utilisation du lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie sont peu nombreuses. Il faut ajuster la posologie avec prudence en tenant compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du lacosamide n'ayant pas été établies chez les enfants (< 18 ans), l'emploi de cet agent n'est pas indiqué dans cette population (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à l'un ou l'autre des excipients de la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Présence ou antécédents de bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Interruption du traitement

Comme dans le cas de tous les antiépileptiques, l'interruption du traitement par TEVA-LACOSAMIDE (lacosamide) doit se faire graduellement (sur une période d'au moins une semaine), afin de réduire au minimum le risque d'augmentation de la fréquence des crises (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**).

Troubles du rythme et de la conduction cardiaques

Prolongation de l'intervalle PR

Des cas de bloc auriculoventriculaire du deuxième degré ou de degré supérieur ont été signalés durant la période de pharmacovigilance. Les patients doivent être informés des symptômes de

cette complication (p. ex. pouls lent ou irrégulier, sensation de tête légère et évanouissement) et être avisés de communiquer avec leur médecin si de tels symptômes se manifestent.

TEVA-LACOSAMIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un trouble connu de la conduction (p. ex. bloc auriculoventriculaire du premier degré marqué, maladie du sinus sans stimulateur cardiaque) ou des antécédents de maladie cardiaque grave telle que l'ischémie myocardique ou l'insuffisance cardiaque. Chez ces patients, on recommande d'effectuer un ÉCG avant d'amorcer le traitement par TEVA-LACOSAMIDE, puis d'en refaire un autre une fois la posologie ajustée pour atteindre l'état d'équilibre.

Étant donné que le risque de troubles cardiaques peut être plus élevé chez les personnes âgées, le traitement de ces patients commande une prudence particulière. Il en va de même en cas d'administration concomitante de TEVA-LACOSAMIDE et d'autres médicaments qui prolongent l'intervalle PR (p. ex. carbamazépine, prégabaline, lamotrigine, eslicarbazépine, ou bêtabloquants), car ils pourraient le prolonger davantage (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles cardiaques** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Chez ces patients, on devrait envisager d'effectuer une électrocardiographie (ECG) avant une augmentation de la dose de TEVA-LACOSAMIDE supérieure à 400 mg/ jour et après le réglage de la posologie à l'état d'équilibre.

Au cours d'essais cliniques menés chez des sujets en bonne santé et des patients atteints d'épilepsie, l'administration de lacosamide a été associée à une prolongation dose-dépendante de l'intervalle PR (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**). Les patients qui présentaient des anomalies électrocardiographiques importantes ont systématiquement été exclus de ces essais. La prolongation moyenne de l'intervalle PR (au t_{max}) observée dans les groupes sous lacosamide (400 mg/jour et 800 mg/jour) et dans le groupe sous placebo lors d'une étude de pharmacologie clinique comprenant l'enregistrement d'un ÉCG chez des sujets en bonne santé a été de respectivement 13,6 ms, 18,2 ms et 6,3 ms. La prolongation moyenne de l'intervalle PR observée après 12 semaines de traitement d'entretien chez les patients atteints de crises partielles ayant pris part aux essais contrôlés sur le traitement adjuvant s'établissait à respectivement 1,4 ms, 4,4 ms et 6,6 ms dans les groupes ayant reçu 200, 400 ou 600 mg/jour de lacosamide, et à -0,3 ms dans le groupe sous placebo. La prolongation maximale moyenne de l'intervalle PR observée lors de ces essais cliniques s'est chiffrée à respectivement 12,7 ms, 14,3 ms et 15,7 ms dans les groupes sous lacosamide à 200, 400 et 600 mg/jour et à 11,2 ms dans le groupe sous placebo. Parmi les patients ayant participé à ces essais contrôlés, 0,4 % (4/944 patients) de ceux qui recevaient le lacosamide ont présenté à l'ÉCG un bloc auriculoventriculaire du premier degré asymptomatique, effet secondaire qui n'a été observé chez aucun (0 %) des 364 patients sous placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fibrillation et flutter auriculaires

L'administration de TEVA-LACOSAMIDE peut prédisposer aux arythmies auriculaires (fibrillation ou flutter auriculaires), en particulier chez les patients atteints de neuropathie diabétique et/ou de maladie cardiovasculaire. Il faut indiquer aux patients quels sont les

symptômes de ces troubles (p. ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier et essoufflement) et leur dire de consulter leur médecin s'ils présentent l'une ou l'autre de ces manifestations.

Des cas de fibrillation et de flutter auriculaires ont été signalés lors d'essais cliniques ouverts menés chez des patients épileptiques ainsi que pendant la période de pharmacovigilance. Cependant, aucun cas ne s'est produit au cours des essais à court terme menés chez des patients épileptiques lors de la mise au point du médicament. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % des sujets traités par le lacosamide ont présenté une fibrillation ou un flutter auriculaire considéré comme un effet indésirable, comparativement à 0 % des patients sous placebo.

Syncope

Au cours des essais contrôlés à court terme sur le traitement adjuvant menés chez des épileptiques ne souffrant d'aucune autre maladie systémique importante, l'administration du lacosamide n'a pas entraîné davantage de cas de syncopes que le placebo. Par contre, chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 1,0 % des sujets ayant reçu le lacosamide ont présenté une syncope ou une perte de connaissance considérée comme un effet indésirable, ce qui ne s'est produit chez aucun (0 %) des patients sous placebo. La plupart des cas de syncope ont été observés chez des patients qui recevaient des doses supérieures à 400 mg/jour. Dans la plupart des cas, la cause de la syncope n'a pu être déterminée, mais plusieurs épisodes ont été associés soit à des modifications de la tension artérielle orthostatique, soit à une fibrillation ou à un flutter auriculaire (et à la tachycardie associée), soit à une bradycardie (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Dans l'essai comparatif portant sur la monothérapie, sept patients du groupe sous lacosamide (1,6 %) ont présenté une syncope durant la période de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Carcinogénèse et mutagénèse

Pour un exposé des données obtenues chez l'animal, voir la **Partie II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagénèse** de la présente monographie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas de lésion hépatique grave, y compris d'insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par le lacosamide. Certains de ces cas ont été considérés comme significatifs sur le plan clinique et possiblement ou probablement liés au traitement par le lacosamide. On doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique pour déterminer les taux d'enzymes hépatiques dès les premiers symptômes ou signes d'un dysfonctionnement hépatique (p. ex. prurit, urines foncées, ictère, sensibilité dans le quadrant supérieur droit ou symptômes pseudogrippaux inexpliqués). On doit interrompre le traitement par TEVA-LACOSAMIDE chez les patients qui présentent un ictère ou dont les épreuves de laboratoire témoignent d'une lésion hépatique et on doit envisager un traitement de rechange (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament, Fonction**

hépatique/biliaire/pancréatique).

Hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité multiviscérale (y compris le syndrome DRESS [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*] {syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse})), de syndrome de Stevens-Johnson et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés lors de l'emploi d'anticonvulsivants, dont le lacosamide.

Le syndrome DRESS se manifeste habituellement, mais non exclusivement, par une fièvre et des éruptions cutanées s'accompagnant d'une atteinte d'autres organes ou appareils pouvant inclure ou non une éosinophilie, une hépatite, une néphrite, une lymphadénopathie ou une myocardite. Toutefois, comme les manifestations de ces troubles varient, des signes et symptômes intéressant d'autres organes sont également possibles. Si on soupçonne de telles réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre l'administration de TEVA-LACOSAMIDE et amorcer un traitement de rechange.

Un cas d'hépatite et de néphrite symptomatiques a été observé parmi les 4011 sujets ayant été exposés au lacosamide au cours de sa mise au point clinique. L'événement s'est produit chez un volontaire en bonne santé, 10 jours après l'interruption du traitement. Le sujet ne prenait pas d'autre médicament en concomitance, et les causes virales potentielles de l'hépatite ont toutes été écartées. Le sujet s'est rétabli complètement en un mois, sans avoir reçu de traitement spécifique. Ce cas cadre avec une réaction d'hypersensibilité multiviscérale retardée. Les autres cas possibles comprennent deux patients ayant présenté une éruption cutanée et une hausse des enzymes hépatiques, et un sujet atteint d'une myocardite et d'une hépatite de cause incertaine.

Bien qu'aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson n'ait été signalé durant la mise au point clinique du médicament, de très rares cas — observés durant un traitement combinant le lacosamide et d'autres antiépileptiques — ont été signalés durant la pharmacovigilance, aussi ne peut-on exclure la possibilité d'une relation de cause à effet entre le syndrome de Stevens-Johnson et le lacosamide.

De même, aucun cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse n'a été signalé durant la mise au point clinique du médicament, mais de très rares cas ont été signalés durant la pharmacovigilance par suite d'un traitement par le lacosamide en association avec d'autres médicaments, y compris d'autres antiépileptiques. On ne peut donc exclure non plus la possibilité d'une relation de cause à effet entre l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et le lacosamide.

Effets neurologiques

Étourdissements et ataxie

Le traitement par le lacosamide a été associé à des étourdissements et à une ataxie, effets qui pourraient accroître le risque de blessure accidentelle ou de chute.

Lors des essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant, des étourdissements ont été observés chez 25 % des patients atteints de crises partielles qui prenaient de 1 à 3 anticonvulsivants et qui recevaient l'une des doses recommandées de lacosamide (200 à 400 mg/jour). Cet effet indésirable, qui n'a comparativement touché que 8 % des patients sous placebo, est celui qui a le plus souvent mené à l'abandon du traitement (3 %). Une ataxie est survenue chez 6 % des patients sous lacosamide (doses recommandées de 200 à 400 mg/jour), mais chez seulement 2 % des patients sous placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**). Une augmentation substantielle de la fréquence de ces effets a été observée chez les patients ayant reçu des doses de lacosamide supérieures à 400 mg/jour.

Par conséquent, il faut conseiller aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner d'autres machines complexes ou d'entreprendre toute autre activité risquée jusqu'à ce qu'ils sachent bien quels sont les effets du lacosamide sur leur capacité à effectuer ces activités (voir la **Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Effets ophtalmologiques

Au cours des essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant, menés chez des patients atteints de crises partielles, le traitement par le lacosamide a été associé à des effets indésirables d'ordre visuel, comme la vue brouillée (lacosamide : 8 % ; placebo 3 %) et la diplopie (lacosamide : 11 % ; placebo 2 %). Trois pour cent des patients sous lacosamide ont abandonné le traitement en raison de tels effets (le principal étant la diplopie; voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les patients doivent être informés de prévenir leur médecin sans tarder en cas de perturbations visuelles. Si celles-ci persistent, une évaluation plus poussée, voire une réduction de la dose et une possible interruption du traitement par TEVA-LACOSAMIDE sont à considérer. Des examens plus fréquents sont également à envisager chez les patients qui présentent des troubles visuels connus ou qui font déjà l'objet d'un suivi systématique en raison de tels troubles.

Troubles psychiatriques

Idéation et comportement suicidaires

Des cas d'idéation et de comportement suicidaires ont été signalés chez des patients sous traitement anticonvulsivant dans plusieurs indications.

Quelle que soit l'indication du traitement, les signes d'idéation ou de comportement suicidaires doivent être surveillés chez tous les patients qui reçoivent des antiépileptiques, et un traitement approprié doit être entrepris au besoin. Les patients (et leurs aidants) doivent être avertis de consulter un médecin si de tels signes se manifestent.

Une méta-analyse de la FDA portant sur plusieurs essais à répartition aléatoire contrôlés par placebo au cours desquels des anticonvulsivants ont été utilisés pour diverses indications a révélé

une légère augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore le mécanisme à l'origine de ce risque.

Au total, 43 892 patients traités lors des essais cliniques contrôlés par placebo ont été inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % d'entre eux ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) a été administré en monothérapie. Par contre, dans le cas des épileptiques, qui représentaient les quelque 25 % restants environ, la majorité ont reçu le traitement (anticonvulsivant ou placebo) en tant qu'adjuvant à d'autres antiépileptiques (autrement dit, les sujets des deux groupes ont reçu un anticonvulsivant ou plus). Par conséquent, la faible augmentation du risque d'idéation et de comportement suicidaires signalée dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients sous anticonvulsivants comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur les patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Finalement, en raison du fait que les patients atteints d'épilepsie constituaient un groupe minoritaire et que l'administration d'un traitement antiépileptique d'appoint dans les deux groupes constitue un facteur de confusion dans la comparaison entre le médicament et le placebo, la méthodologie de cette étude ne permet pas d'estimer le risque d'idéation et de comportement suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants.

Populations et cas particuliers

Femmes aptes à procréer et contraception : Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été signalée entre le lacosamide et les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) lors des études cliniques (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Contraceptifs oraux**).

Femmes enceintes : Le lacosamide n'a fait l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet tératogène chez le rat ou le lapin, mais une embryotoxicité a été observée chez ces deux espèces à des doses maternotoxiques (voir **TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction**).

Étant donné qu'on ignore les risques du lacosamide chez l'être humain, TEVA-LACOSAMIDE ne doit pas être utilisé durant la grossesse si les bienfaits pour la mère ne l'emportent pas largement sur les risques potentiels pour le fœtus. Du reste, l'emploi de TEVA-LACOSAMIDE doit être soigneusement réévalué si la patiente décide de devenir enceinte durant son traitement.

Registre des grossesses : On conseille aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes qui prennent TEVA-LACOSAMIDE de s'inscrire au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*. Pour ce faire, les patientes doivent téléphoner elles-mêmes au numéro sans frais 1-888-233-2334. Des renseignements sur le registre sont offerts sur le site Web suivant : www.aedpregnancyregistry.org.

Femmes qui allaitent : On ignore si le lacosamide est excrété dans le lait maternel humain, mais des études ont montré qu'il se retrouve dans le lait maternel des animaux. Or comme plusieurs

médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut décider, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère, s'il vaut mieux interrompre l'allaitement ou mettre fin au traitement.

Fécondité : Aucun effet indésirable sur la fécondité ou la reproduction n'a été observé chez des rats mâles et des rats femelles ayant reçu des doses entraînant une exposition plasmatique (ASC) allant jusqu'à environ deux fois l'ASC plasmatique produite par l'administration de la dose maximale recommandée de 400 mg/jour chez l'être humain.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation du lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie. Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire dans cette population, il faut faire preuve de prudence lors de l'ajustement posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement et de l'augmentation consécutive de l'ASC (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) : Comme on ne possède pas suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité de TEVA-LACOSAMIDE chez les enfants (< 18 ans), l'emploi de cet agent n'est pas indiqué chez ces patients (voir **INDICATIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles du rythme et de la conduction cardiaques**.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Au total, 924 patients ont reçu du lacosamide dans le cadre des essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant menés chez des patients atteints de crises d'épilepsie partielles. Au cours de l'essai clinique comparatif sur la monothérapie mené auprès de patients souffrant de crises d'épilepsie partielles, 444 patients ont reçu au moins une dose de lacosamide.

Les manifestations suivantes sont quelques-uns des effets indésirables du lacosamide ayant été signalés le plus souvent lors de ces essais : étourdissements, céphalées, nausées et troubles visuels (p. ex. diplopie, vue brouillée). Dose-dépendants, ces effets étaient habituellement d'intensité légère ou modérée.

Le profil des effets indésirables survenus dans le cadre de l'essai clinique portant sur la monothérapie était semblable à celui des essais cliniques portant sur le traitement adjuvant, à quelques exceptions près (voir ci-dessous).

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Traitement adjuvant et monothérapie

Le tableau I présente les effets indésirables de fréquence ≥ 1 % survenus plus souvent, lors du traitement administré dans les essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant chez les patients adultes atteints de crises d'épilepsie partielles de l'ensemble du groupe traité par le lacosamide (n = 944) que chez ceux du groupe sous placebo. La majorité des effets indésirables étaient tout au plus d'intensité légère ou modérée.

Tableau I — Fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement lors des essais cliniques contrôlés avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés à double insu chez des patients atteints de crises partielles (effets de fréquence ≥ 1 % observés plus souvent chez les patients de l'ensemble du groupe sous lacosamide que chez les patients du groupe sous placebo)

Classification de effets selon MedDRA	Placebo N = 364	200 mg/jour N = 270	400 mg/jour N = 471	600 mg/jour N = 203
par système, appareil ou organe touché (termes privilégiés)	%	%	%	%
Troubles otiques et labyrinthiques				
Vertiges	1	5	3	4
Acouphènes	1	0	2	2
Troubles oculaires				
Diplopie	2	6	10	16
Vue brouillée	3	2	9	16
Conjonctivite	< 1	2	< 1	0
Troubles gastro-intestinaux				
Nausées	4	7	11	17
Vomissements	3	6	9	16
Diarrhée	3	3	5	4
Constipation	1	1	2	4
Flatulence	0	3	2	1
Dyspepsie	1	1	2	2
Dentalgie	1	2	2	1
Xérostomie	1	1	1	2
Hypoesthésie buccale	0	0	1	1
Troubles généraux et problèmes au point d'administration				
Fatigue	6	7	7	15
Trouble de la démarche	< 1	< 1	2	4

Classification de effets selon MedDRA	Placebo N = 364 %	200 mg/jour N = 270 %	400 mg/jour N = 471 %	600 mg/jour N = 203 %
par système, appareil ou organe touché (termes privilégiés)				
Asthénie	1	2	2	4
Irritabilité	1	1	2	2
Douleur thoracique	1	2	1	2
Pyrexie	1	2	1	1
Sensation d'ébriété	0	0	1	3
Œdème périphérique	0	1	< 1	2
Sensation que quelque chose ne va pas	< 1	0	1	2
Infections et infestations				
Rhinopharyngite	6	6	8	4
Bronchite	0	2	1	1
Rhinite	< 1	< 1	1	1
Infection otique	< 1	1	1	0
Cystite	< 1	1	< 1	1
Gastro-entérite	0	1	< 1	0
Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles				
Contusion	3	3	4	2
Lacération cutanée	2	2	3	3
Chute	< 1	1	2	1
Traumatisme crânien	< 1	2	1	1
Entorse	0	1	1	2
Examens				
Signe de Romberg	0	1	1	2
Hausse de la gamma-glutamyl-transférase	< 1	2	< 1	1
Diminution de la numération leucocytaire	< 1	0	< 1	2
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Diminution de l'appétit	< 1	< 1	2	3
Hypercholestérolémie	< 1	1	1	1
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs				
Spasmes musculaires	< 1	1	1	2
Cervicalgie	< 1	1	1	1
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	8	16	30	53
Céphalées	9	11	14	12
Ataxie	2	4	7	15
Somnolence	5	5	8	8
Tremblements	4	4	6	12
Nystagmus	4	2	5	10
Troubles de l'équilibre	0	1	5	6
Troubles de mémoire	2	1	2	6
Troubles cognitifs	< 1	< 1	2	2
Hypoesthésie	1	2	2	2
Dysarthrie	< 1	< 1	1	3
Troubles de l'attention	1	0	1	2
Troubles psychiatriques				

Classification de effets selon MedDRA	Placebo N = 364 %	200 mg/jour N = 270 %	400 mg/jour N = 471 %	600 mg/jour N = 203 %
par système, appareil ou organe touché (termes privilégiés)				
Dépression	1	2	2	2
Insomnie	1	2	2	1
État confusionnel	1	0	2	3
Variation de l'humeur	< 1	1	1	2
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Dyspnée	< 1	0	1	1
Épistaxis	0	1	1	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés				
Prurit	1	3	2	3
Hyperhidrose	< 1	0	1	2

Tableau II — Fréquence des effets indésirables dose-dépendants les plus courants observés lors des essais contrôlés avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés à double insu chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles (effets de fréquence ≥ 1 % observés plus souvent chez les patients de l'ensemble du groupe sous lacosamide que chez les patients du groupe sous placebo)

Classification de effets selon MedDRA	Placebo N = 364 %	200 mg/jour N = 270 %	400 mg/jour N = 471 %	600 mg/jour N = 203 %
Termes privilégiés				
Diplopie	2	6	10	16
Vue brouillée	3	2	9	16
Nausées	4	7	11	17
Vomissements	3	6	9	16
Étourdissements	8	16	30	53
Ataxie	2	4	7	15
Tremblements	4	4	6	12
Nystagmus	4	2	5	10

Troubles cardiaques

Une prolongation dose-dépendante de l'intervalle PR a été observée avec le lacosamide lors des études cliniques menées chez des patients épileptiques et des sujets en bonne santé (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Dans les essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant menés auprès de patients atteints de crises d'épilepsie partielles, 0,4 % (4/944) des patients du groupe sous lacosamide et 0 % (0/364) des sujets sous placebo ont présenté un bloc auriculoventriculaire du premier degré asymptotique considéré comme un effet indésirable. Dans l'essai clinique comparatif portant sur la monothérapie mené auprès de patients qui présentaient des crises d'épilepsie partielles, un bloc auriculaire du premier degré a été noté chez 1,6 % (6/382) des patients traités par le

lacosamide âgés de moins de 65 ans et 4,8 % (3/62) des patients traités par le lacosamide de plus de 65 ans. Parmi les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % (8/1393) des patients sous lacosamide ont présenté un bloc auriculoventriculaire du premier degré asymptomatique considéré comme un effet indésirable, effet qui n'a été observé chez aucun (0 %) des 470 patients sous placebo. Aucun cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e degré ou de degré supérieur n'a été observé chez les patients épileptiques ayant reçu du lacosamide lors des essais contrôlés. Seuls de rares (< 0,1 %) cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e degré ont été signalés lors des essais cliniques chez les patients atteints de neuropathie diabétique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Après la commercialisation du produit cependant, on a signalé des cas de blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré associés au traitement par le lacosamide (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).

Syncope

Durant l'essai clinique sur la monothérapie ayant comparé le lacosamide à la carbamazépine (à libération contrôlée), des cas de syncope ont été rapportés chez 7/444 (1,6 %) patients traités par le lacosamide et 1/442 (0,2 %) patients traités par la carbamazépine (à libération contrôlée) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syncope**).

Personnes âgées

Durant l'essai clinique sur la monothérapie ayant comparé le lacosamide à la carbamazépine (à libération contrôlée), le profil d'innocuité du lacosamide chez les patients âgés (≥ 65 ans) s'est révélé semblable à celui qui a été observé chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence élevée de chutes (9,7 % p/r à 0,8 %), de diarrhée (6,5 % p/r à 1,3 %) et de tremblements (6,5 % p/r à 0,3 %) a été rapportée chez les personnes âgées comparativement aux patients adultes plus jeunes.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %) :

Les autres effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients présentant des crises partielles de l'ensemble du groupe traité par le lacosamide lors des essais cliniques contrôlés avec placebo portant sur le traitement adjuvant et plus fréquemment que dans le groupe placebo étaient les suivants :

Affections oculaires : irritation oculaire

Troubles du système nerveux : hypokinésie

Troubles vasculaires : bouffées de chaleur

Autres effets indésirables signalés chez les patients ayant des crises partielles

Survenus durant le traitement, les effets indésirables présentés dans la liste ci-dessous ont été signalés par les patients ayant reçu du lacosamide dans l'ensemble des essais cliniques menés chez des sujets ayant des crises partielles, ce qui inclut les essais contrôlés et les études de prolongation à long terme menées au su. Les effets présentés dans les autres tableaux ou sections ne sont pas inclus.

Survenus plus fréquemment avec le médicament qu'avec le placebo dans les essais contrôlés, les effets indésirables figurant dans la liste ci-après ont été inclus en vertu de considérations sur la

pharmacologie du lacosamide, de leur fréquence supérieure à celle attendue dans la population, de leur gravité et/ou de la probabilité qu'ils aient un lien avec le lacosamide. Ils sont classés par système ou par organe touché.

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : neutropénie, anémie

Troubles cardiaques : palpitations

Investigation: augmentation de l'alanine aminotransférase

Troubles du système nerveux : paresthésie, syndrome cérébelleux

Abandon du traitement en raison d'effets indésirables lors des études cliniques contrôlées menées avant la commercialisation du médicament

Le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables observés lors des essais cliniques contrôlés sur le traitement adjuvant menés chez des patients atteints de crises partielles s'est chiffré à respectivement 8 % et 17 % chez les sujets sous lacosamide ayant reçu des doses de 200 mg/jour et de 400 mg/jour, et à 5 % chez les sujets sous placebo. À la dose de 600 mg/jour, 29 % des patients ont abandonné l'essai en raison d'effets indésirables. Les effets ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement (effets de fréquence ≥ 1 % survenus plus souvent chez les patients de l'ensemble du groupe sous lacosamide que chez les patients sous placebo) étaient les étourdissements, les troubles de la coordination, les vomissements, la diplopie, les nausées, les vertiges et la vue brouillée. D'autres effets indésirables, touchant généralement le SNC, ont entraîné l'abandon du traitement chez < 1 % des patients de l'ensemble du groupe sous lacosamide. Ces effets, moins fréquents dans le groupe sous placebo, comprenaient entre autres les manifestations suivantes : tremblements, nystagmus, fatigue, troubles de l'équilibre et troubles de l'attention.

Dans le cadre de l'essai clinique contrôlée sur la monothérapie mené auprès de patients atteints de crises d'épilepsie partielles, le taux d'abandon attribuable à un effet indésirable était de 10,6 % chez les patients traités par le lacosamide et de 15,6 % chez les patients traités par le comparateur actif (carbamazépine à libération contrôlée). Les effets indésirables qui ont le plus souvent entraîné l'abandon (≥ 1 % des patients du groupe de traitement par le lacosamide) étaient les étourdissements (1,4 %).

Comparaison entre les sexes et les races : Le taux global d'effets indésirables observé chez les hommes était comparable à celui observé chez les femmes. Malgré la proportion plutôt faible de patients non caucasiens, on n'a pas observé de différence quant à la fréquence des effets indésirables survenus chez ces derniers et celle signalée chez les caucasiens.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

Des résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique ont été observés dans les essais contrôlés sur le lacosamide menés chez des adultes atteints de crises partielles qui prenaient également 1 à 3 antiépileptiques en concomitance. Ainsi, une hausse de l'ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a-t-elle été observée chez 0,7 % (7/935) des patients sous lacosamide et chez 0 % (0/356) des patients sous placebo. Une hépatite accompagnée d'une élévation des transaminases supérieure à 20 fois la LSN et d'une néphrite (protéinurie et cylindrurie) ont été observées chez un sujet en bonne santé 10 jours après la fin du

traitement par le lacosamide. Les épreuves sérologiques pour le dépistage de l'hépatite virale se sont révélées négatives. Les transaminases sont retournées à la normale en moins d'un mois sans qu'aucun traitement particulier n'ait été nécessaire. Au moment de cet événement, le taux de bilirubine était normal. L'apparition de l'hépatite et de la néphrite a été interprétée comme étant une réaction d'hypersensibilité retardée au lacosamide.

Risque d'abus et de pharmacodépendance

D'après les observations faites dans trois modèles utilisant le rat, le lacosamide ne risque pas de faire l'objet d'abus. En outre, aucune tolérance à l'action pharmacologique du médicament n'a été signalée chez des rats et des chiens ayant reçu du lacosamide pendant une période prolongée, et l'interruption brusque du traitement n'a entraîné aucun symptôme de dépendance psychologique ou physique.

Lors d'une étude sur le risque d'emploi abusif menée chez l'être humain, l'administration de doses uniques de 200 mg et de 800 mg de lacosamide a entraîné des réponses subjectives de type euphorique statistiquement différentes de celles observées avec le placebo. À la dose de 800 mg, ces réponses ne présentaient aucune différence statistique par rapport à celles produites par l'alprazolam. La durée des effets euphorisants consécutifs à l'administration du lacosamide était plus courte que celle faisant suite à l'administration de l'alprazolam. Un taux élevé d'euphorie a également été signalé comme effet indésirable 1) à la suite de l'administration de doses uniques de 800 mg de lacosamide lors de cette étude — celui-ci s'élevant à 15 % [5/34] et 2) à la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples de 300 à 800 mg de lacosamide lors de deux études sur l'évaluation de la pharmacocinétique du médicament — le taux allant dans ce cas de 6 % [2/33] à 25 % [3/12], tandis qu'avec le placebo, il était nul (0 %) dans les deux cas. Toutefois, au cours du programme de mise au point du médicament, le taux d'euphorie signalée comme effet indésirable à la suite de l'administration de doses thérapeutiques était inférieur à 1 %.

L'interruption soudaine du traitement par le lacosamide lors des essais cliniques chez des patients atteints de neuropathie diabétique n'a entraîné aucun signe ni symptôme associé à un syndrome de sevrage révélateur d'une dépendance physique. Cependant, on ne peut exclure la possibilité d'une dépendance psychologique, en raison des effets euphorisants indésirables que peut produire le lacosamide chez l'être humain.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

En date du 30 juin 2017, l'exposition lacosamide totalisait environ 1 219 461 années-patients depuis la première homologation internationale de ce médicament le 29 août 2008. Outre les effets indésirables signalés durant les études cliniques et ceux mentionnés dans les listes ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament. Le tableau III présente les effets indésirables provenant des rapports de signalement spontané. Les pourcentages indiqués correspondent au rapport entre le nombre d'effets indésirables déclarés au fabricant et le nombre estimé d'années-patients d'exposition au lacosamide. Toutefois, comme ces effets indésirables ont été signalés volontairement par une

population d'une taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec certitude. Qui plus est, aucun lien de cause à effet entre le lacosamide et ces effets n'a été clairement établi.

Tableau III — Effets indésirables signalés spontanément après la commercialisation du médicament

Effets indésirables	Fréquence de signalement		
	Peu fréquent < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
Troubles du système immunitaire			
Réaction d'hypersensibilité médicamenteuse			X
Réactions d'hypersensibilité multiviscérale ¹			X
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique			
Leucopénie			X
Thrombocytopénie			X
Agranulocytose			X
Troubles cardiovasculaires			
Bradycardie			X
Bloc auriculoventriculaire			X
Fibrillation auriculaire			X
Flutter auriculaire			X
Arrêt cardiaque			X
Insuffisance cardiaque			X
Infarctus du myocarde			X
Troubles hépatobiliaires			
Résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique			X
Enzymes hépatiques accrues (> 2 fois la LSN)			X
Hépatite			X
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hyponatrémie			X
Troubles du système nerveux			
Ataxie		X	
Syncope			X
Convulsions	X		
Troubles psychiatriques			
Humeur euphorique			X
Tentative de suicide			X

Effets indésirables	Fréquence de signalement		
	Peu fréquent < 1 % et ≥ 0,1 %	Rare < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rare < 0,01 %
Idéation suicidaire		X	
Agressivité		X	
Agitation		X	
Trouble psychotique			X
Insomnie		X	
Hallucinations		X	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Éruptions cutanées		X	
Œdème de Quincke			X
Urticaire			X
Syndrome de Stevens-Johnson			X
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse			X
Alopécie			X

¹ Comprend le syndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse]), terme connexe privilégié.

Troubles cardiaques : Des cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré ainsi que de fibrillation et de flutter auriculaires associés au traitement par le lacosamide ont été signalés après la commercialisation du produit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles du rythme et de la conduction cardiaques**).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique : Dans le cadre de la pharmacovigilance, des rapports de valeurs anormales des enzymes hépatiques, de lésion hépatique, d'insuffisance hépatique aiguë (y compris des cas d'encéphalopathie hépatique et de coma hépatique) et d'ictère ont été signalés chez des patients prenant du lacosamide seul ou en association avec d'autres médicaments. Par ailleurs, de rares cas de lésion hépatique significative sur le plan clinique et qui ont été considérés comme probablement ou possiblement liés au lacosamide ont été rapportés.

Troubles du système nerveux : Convulsions. Cas d'aggravation des convulsions (y compris la survenue d'un état de mal épileptique) ont été signalés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

TEVA-LACOSAMIDE (lacosamide) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui reçoivent des produits médicinaux associés à une prolongation de l'intervalle PR (p. ex. carbamazépine, lamotrigine, prégabaline ou bêtabloquants) et chez ceux qui reçoivent des

antiarythmiques de classe I (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles du rythme et de la conduction cardiaques**).

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses

Les résultats d'études *in vitro* sur le métabolisme du médicament indiquent que le lacosamide n'induit pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 à des concentrations (12,5 µg/mL) proches de la concentration plasmatique maximale chez l'être humain (C_{\max} de 10,9 µg/mL à l'état d'équilibre, à la dose maximale de 400 mg/jour recommandée chez l'être humain) et qu'en concentrations 10 fois plus élevées (125 µg/mL), l'activité enzymatique accuse une augmentation moins de 2 fois supérieure. Le lacosamide n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et CYP3A5 à des concentrations jusqu'à 1000 fois supérieures à la C_{\max} obtenue par l'administration de 400 mg/jour. En ce qui a trait aux isoenzymes CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 et CYP1A1, les concentrations inhibitrices (CI_{50}) du lacosamide sont au moins 70 fois plus élevées que la C_{\max} à laquelle donne lieu l'administration de 400 mg/jour. Selon certaines données *in vitro*, le lacosamide aurait la capacité d'inhiber le CYP2C19 aux concentrations thérapeutiques (inhibition de 60 % à 25 µg/mL). Toutefois, une évaluation *in vivo* menée chez des sujets en bonne santé a montré que le lacosamide (600 mg/jour administrés à raison de 300 mg *bid*) n'a aucun effet inhibiteur sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 40 mg d'oméprazole.

Le lacosamide est un substrat du CYP2C19. La contribution relative des autres isoformes du CYP ou d'autres types d'enzyme au métabolisme du lacosamide n'est pas connue avec précision.

Le lacosamide n'est ni un substrat, ni un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Étant donné que moins de 15 % du lacosamide se lie aux protéines plasmatiques, il est peu probable que cet agent fasse l'objet d'interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes en disputant aux autres les sites de fixation protéiniques.

Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses

Les études sur les interactions médicament-médicament menées chez des sujets en bonne santé n'ont mis en évidence aucune interaction pharmacocinétique entre le lacosamide et la carbamazépine, l'acide valproïque, la digoxine, la metformine, l'oméprazole, le midazolam ou un contraceptif oral renfermant de l'éthinylœstradiol et du lévonorgestrel. Aucun signe d'interaction médicament-médicament pertinente n'a été observé entre le lacosamide et les anticonvulsivants d'usage courant lors des essais cliniques contrôlés avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés chez des patients présentant des crises partielles.

L'absence d'interaction pharmacocinétique n'exclut pas la possibilité d'interactions pharmacodynamiques, en particulier avec les médicaments qui perturbent la conduction cardiaque.

Interactions médicament-médicament

Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants

Effet du lacosamide sur les anticonvulsivants pris en concomitance : L'administration de 400 mg/jour de lacosamide à des sujets en bonne santé n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque et de la carbamazépine administrés à des doses de respectivement 600 mg/jour et 400 mg/jour.

Les études cliniques contrôlées avec placebo portant sur le traitement adjuvant menées chez des patients présentant des crises partielles ont montré que l'administration concomitante de 200 à 600 mg/jour de lacosamide ne modifie pas les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du lévétiracétam, de la carbamazépine, de l'époxy-carbamazépine, de la lamotrigine, du topiramate, du dérivé monohydroxylé (MHD) de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne, de l'acide valproïque, du phénobarbital, de la gabapentine, du clonazépam et du zonisamide.

Effet de l'administration concomitante d'anticonvulsivants sur le lacosamide : Des études sur les interactions médicament-médicament menées chez des sujets en bonne santé ont montré que l'administration de 600 mg/jour d'acide valproïque n'a aucune incidence sur la pharmacocinétique du lacosamide, administré à raison de 400 mg/jour. De la même façon, l'administration de 400 mg/jour de carbamazépine n'a pas eu d'influence sur la pharmacocinétique du lacosamide (400 mg/jour) lors d'une étude menée chez des sujets en bonne santé. Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population intéressant des patients présentant des crises d'épilepsie partielles, les concentrations plasmatiques de lacosamide accusent une faible réduction (d'environ 25 %) lorsque le médicament (200 à 600 mg/jour) est administré en concomitance avec de la carbamazépine, du phénobarbital ou de la phénytoïne.

Études sur les interactions médicament-médicament intéressant d'autres agents

Digoxine

L'administration de lacosamide (400 mg/jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique de la digoxine (0,5 mg une fois par jour) lors d'une étude menée chez des sujets en bonne santé. La digoxine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du lacosamide.

Metformine

Aucune variation cliniquement significative des taux de metformine n'a été observée par suite de l'administration concomitante de lacosamide (400 mg/jour). La metformine (500 mg trois fois par jour) n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du lacosamide (400 mg/jour) chez les sujets en bonne santé.

Oméprazole

L'oméprazole est un substrat et un inhibiteur du CYP2C19.

L'administration concomitante 40 mg d'oméprazole une fois par jour a entraîné une augmentation de l'ASC du lacosamide (dose unique de 300 mg) de 19 %, ce qui a peu de chances d'avoir une portée clinique importante. Le lacosamide (600 mg/jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique d'une dose unique d'oméprazole (40 mg) chez des sujets en bonne santé.

Midazolam

Le midazolam est un substrat du CYP3A4.

L'administration d'une dose unique de 200 mg ou de doses répétées de 400 mg/jour (200 mg *bid*) de lacosamide à des sujets en bonne santé n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'ASC du midazolam, mais une légère augmentation de la C_{max} a été observée au fil du temps (30 % après 13 jours).

Warfarine

Chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante d'une dose unique de 25 mg de warfarine et de 400 mg/jour (200 mg *bid*) de lacosamide n'a causé aucune variation cliniquement pertinente de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.

Contraceptifs oraux

Aucune interaction cliniquement pertinente n'a été observée entre le lacosamide (400 mg/jour) et les contraceptifs oraux que sont l'éthinylœstradiol (0,03 mg) et le lévonorgestrel (0,15 mg) lors d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des femmes en bonne santé. L'administration concomitante des médicaments n'a pas eu d'incidence sur les concentrations de progestérone (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes aptes à procréer et contraception**).

Interactions médicament-aliments

Le lacosamide est complètement absorbé après son administration par voie orale. Les aliments ne modifient ni la vitesse, ni l'ampleur de l'absorption du lacosamide.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas évalué s'il existe des interactions entre le lacosamide et les herbes médicinales.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas évalué s'il existe des interactions entre le lacosamide et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations générales

TEVA-LACOSAMIDE (lacosamide) peut être pris avec ou sans aliments.

Comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés sont pris par voie orale deux fois par jour. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le mode d'emploi, voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique**.

Dose recommandée et ajustement posologique

Monothérapie

La dose de départ recommandée de lacosamide est de 100 mg 2 fois par jour (200 mg/jour), avec ou sans nourriture. Selon la réponse au traitement et sa tolérabilité, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine (100 mg/jour), jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg 2 fois par jour (600 mg/jour). Dans l'essai clinique sur la monothérapie, la majorité des patients qui a complété la phase d'évaluation de l'étude et sont restés sans crises recevaient des doses de 200 ou 400 mg / jour de lacosamide (voir **ESSAIS CLINIQUES**)

Chez les patients ayant atteint une dose de lacosamide ≥ 400 mg/jour et ayant besoin d'un traitement anticonvulsivant supplémentaire, la dose de lacosamide en traitement adjuvant recommandée ci-dessous doit être appliquée. La dose maximale recommandée pour le traitement adjuvant est de 400 mg/jour.

Traitement adjuvant

La dose initiale de TEVA-LACOSAMIDE recommandée est de 50 mg deux fois par jour, avec ou sans aliments. Après une semaine, cette dose devrait avoir été portée à la dose thérapeutique initiale de 100 mg deux fois par jour. Selon la réponse au traitement et la tolérance du patient, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg deux fois par jour chaque semaine, jusqu'à ce qu'elle atteigne la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg *bid*). Les doses supérieures à 400 mg/jour n'offrent aucun bienfait additionnel et sont associées à des effets indésirables plus graves et nettement plus fréquents, aussi ne sont-elles pas recommandées (voir **SURDOSAGE, Surdosage non aigu chez l'être humain**).

Arrêt du traitement

Si l'administration de TEVA-LACOSAMIDE doit être interrompue, on recommande de mettre fin au traitement de façon graduelle (p. ex. en diminuant la dose quotidienne de 200 mg chaque semaine), conformément à la pratique clinique courante.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] > 30 mL/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min) ou terminale, on recommande de ne pas dépasser 300 mg/jour. L'augmentation de la dose doit être effectuée graduellement et avec prudence chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Insuffisance rénale**).

Étant donné qu'une séance d'hémodialyse de 4 heures réduit d'environ 50 % l'ASC du lacosamide, on peut envisager d'administrer une dose jusqu'à 50 % plus élevée après l'hémodialyse. Du reste, le traitement doit être administré avec prudence chez les insuffisants rénaux au stade terminal, car non seulement ne dispose-t-on que de données limitées chez les sujets non épileptiques ($n = 8$) et d'aucune chez les patients atteints d'épilepsie, il se trouve aussi que l'administration du produit s'accompagne de l'accumulation d'un métabolite (dépourvu d'activité pharmacologique connue).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. La dose maximale recommandée chez ces patients est de 300 mg/jour. Comme la pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, l'emploi de TEVA-LACOSAMIDE n'est pas recommandé dans cette population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Insuffisance hépatique**).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données cliniques sur l'utilisation du lacosamide chez les épileptiques âgés sont limitées (n = 18). Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire chez les personnes âgées, il faut augmenter les doses avec prudence chez ces patients et tenir compte de l'augmentation de l'ASC plasmatique consécutive à la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-LACOSAMIDE n'ayant pas été établies chez les patients de < 18 ans, l'emploi de cet agent n'est pas indiqué dans cette population (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers, Enfants**).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose et qu'il ne s'est écoulé que quelques heures, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, à moins que l'heure de la prochaine n'approche. Si tel est le cas, il devra attendre le moment prévu avant de prendre la prochaine dose de TEVA-LACOSAMIDE. Il ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Signes, symptômes et épreuves de laboratoire témoignant d'un surdosage chez l'être humain

Dose létale la plus faible connue : Environ 7 g (homme, 56 ans) (*voir ci-dessous*).

Les effets indésirables que les patients exposés à un surdosage aigu de lacosamide ont connus au cours des essais cliniques précédant la commercialisation étaient principalement du même type que ceux observés chez les patients qui reçoivent des doses thérapeutiques.

Les événements indésirables les plus communément observés après l'administration de doses supérieures à 400 mg/jour et allant jusqu'à 800 mg/jour touchaient principalement le système nerveux central (étourdissements, céphalées, fatigue) et l'appareil digestif (nausées et vomissements).

Un seul cas de surdosage intentionnel, survenu chez un patient qui s'était administré 12 000 mg de lacosamide en concomitance avec des doses élevées de zonisamide, de topiramate et de gabapentine, a été signalé lors d'un essai clinique. Initialement comateux, le patient a présenté un bloc AV du deuxième degré ainsi que des convulsions, puis il a été hospitalisé. Une ÉEG a révélé des ondes épileptiformes. Le patient s'est remis deux jours plus tard. Parmi les 9 cas de surdosage aigu (dose de lacosamide > 800 mg) survenus au cours des essais cliniques menés avant la commercialisation du médicament, aucun n'a été mortel.

Une diminution de l'acuité visuelle a été signalée dans un cas de surdosage de lacosamide (1050 mg en une seule journée) lors d'un essai clinique. L'événement n'a pas été considéré comme grave et s'est résolu le lendemain.

Durant la période de pharmacovigilance, les événements ayant été rapportés à la suite de surdosages aigus dont les doses allaient de 800 mg à 12 000 mg ont été des étourdissements, des nausées, des troubles de la vision, des convulsions (crises tonico-cloniques généralisées, état de mal épileptique), des troubles de la conduction cardiaque, des états de choc et le coma. Un arrêt cardiaque mortel, un état de choc et une insuffisance polyviscérale ont été signalés par suite d'une surdose aiguë de 7000 mg de lacosamide.

Des comptes rendus de pharmacovigilance font également état de convulsions et de perte de connaissance chez des patients victimes d'un surdosage aigu occasionné par la prise d'une dose unique de lacosamide de 400 à 1200 mg.

Surdosage non aigu chez des êtres humains

Des cas de surdosage non aigu de lacosamide ont également été signalés. Dans la très grande majorité des cas, les patients avaient reçu des doses quotidiennes de lacosamide \leq 800 mg pendant un laps de temps variable. Les effets indésirables observés après l'administration de doses supratherapeutiques comprenaient des troubles de la vision (vue brouillée, diplopie, nystagmus), des arythmies cardiaques, un état de mal épileptique, des convulsions et une augmentation de la fréquence et de la durée des crises. À titre d'exemple, une augmentation de la durée et de la fréquence des crises a été observée chez un patient qui avait reçu des doses de lacosamide de 900 mg/jour pendant 23 jours. La dose quotidienne maximale de TEVA-LACOSAMIDE recommandée chez les épileptiques atteints de crises partielles est de 400 mg en traitement adjuvant et de 600 mg en monothérapie; l'administration de doses plus élevées n'est pas recommandée (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Traitement ou prise en charge du surdosage

Vu l'absence d'antidote spécifique de TEVA-LACOSAMIDE, il faut appliquer les mesures standard de décontamination. L'administration de soins de soutien généraux, la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état du patient sont également indiquées. Pour obtenir les renseignements les plus récents concernant la prise en charge du surdosage de TEVA-LACOSAMIDE, communiquez avec un centre antipoison. L'hémodialyse standard permet d'éliminer une quantité importante de lacosamide (réduction de l'exposition générale de 50 % en 4 heures). Même si on n'y a pas eu recours dans les quelques cas connus de surdosage, l'hémodialyse pourrait être utile selon l'état du patient ou en cas d'insuffisance rénale importante.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

On ignore le mécanisme précis par lequel le lacosamide exerce son effet antiépileptique chez l'être humain (pour un exposé des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal, voir **PARTIE II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie préclinique**, de la présente monographie).

Pharmacodynamie

Une corrélation entre l'exposition au lacosamide et la réduction de la fréquence des crises d'épilepsie a été observée à l'issue d'une analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique (efficacité) effectuée à partir de données groupées provenant de trois 3 essais contrôlés sur le traitement adjuvant visant à établir l'efficacité du lacosamide contre les crises partielles. Cependant, lors d'analyses groupées, il semble que, dans le cadre d'un traitement adjuvant, l'administration de doses supérieures à 400 mg/jour ne procure aucun bienfait additionnel et est associée à des effets indésirables plus graves et nettement plus fréquents.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets électrocardiographiques du lacosamide ont été établis au cours d'une étude de pharmacologie clinique à répartition aléatoire et à double insu au cours de laquelle des ÉCG ont été enregistrés chez 247 sujets en bonne santé. On a ainsi comparé les effets de l'administration chronique de doses orales de 400 et de 800 mg/jour avec ceux d'un placebo et d'un témoin positif (400 mg de moxifloxacine). Le lacosamide n'a pas prolongé l'intervalle QTc et n'a eu aucun effet dose-dépendant ou d'importance clinique sur la durée du complexe QRS. Le médicament a toutefois entraîné une augmentation dose-dépendante de l'intervalle PR moyen. À l'état d'équilibre, le temps écoulé jusqu'à l'observation de la prolongation maximale de l'intervalle PR moyen correspondait au t_{max} . La prolongation maximale de l'intervalle PR (au t_{max}), corrigée en fonction du placebo, était de 7,3 ms dans le groupe ayant reçu la dose de 400 mg/jour et de 11,9 ms dans le groupe ayant reçu la dose de 800 mg/jour.

Dans le cas des patients présentant des crises partielles et des participants atteints de neuropathie diabétique qui ont participé aux essais contrôlés sur le traitement adjuvant, la prolongation

maximale de l'intervalle PR observée avec la dose de lacosamide de 400 mg/jour était, après correction en fonction du placebo, de respectivement 3,1 et 8,3 ms (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du lacosamide a été étudiée chez des adultes en bonne santé (de 18 à 87 ans), des adultes présentant des crises d'épilepsie partielles, des adultes atteints de neuropathie diabétique et des insuffisants rénaux ou hépatiques. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez les sujets en bonne santé est présenté dans le tableau IV.

Le lacosamide est complètement absorbé après son administration par voie orale, et comme il subit un effet de premier passage négligeable, sa biodisponibilité absolue est élevée, avoisinant les 100 %. Les concentrations plasmatiques du lacosamide culminent au bout d'environ 0,25 à 4 heures après l'administration orale du médicament, dont la demi-vie est d'environ 13 heures. Quant aux concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre, elles sont atteintes après trois jours d'administration biquotidienne. Variant peu d'un sujet à l'autre ou chez un même sujet, la pharmacocinétique du lacosamide est proportionnelle à la dose (entre 100 et 800 mg) et indépendante du temps. Comparé au lacosamide, l'*O*-desméthyl-lacosamide — métabolite principal —, possède un t_{\max} (0,5 – 12 h) et une demi-vie d'élimination (15 – 23 h) plus longs, mais n'exerce aucune activité pharmacologique connue.

Tableau IV — Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez des sujets en bonne santé

	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$) Moyenne arithmétique	$t_{1/2}$ (h) Moyenne arithmétique	ASCT ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$) Moyenne arithmétique	t_{\max} (h) Médiane (intervalle)
Comprimé de 200 mg administré par voie orale	5,03	13,96	88,61	0,75 (0,25 – 4,00)

Absorption : Le lacosamide est absorbé rapidement et complètement après son administration par voie orale. La biodisponibilité orale des comprimés de lacosamide est d'environ 100 %. La concentration plasmatique de lacosamide intact augmente rapidement et culmine (C_{\max}) environ 0,25 à 4 heures après l'administration orale de la dose. Les aliments ne modifient ni la vitesse, ni l'ampleur de l'absorption du médicament.

Distribution : Le volume de distribution du lacosamide est d'environ 0,6 L/kg. Le lacosamide se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion inférieure à 15 %.

Métabolisme : Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement établi. Environ 95 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de médicament et de métabolites. Les principaux

composés excrétés dans l'urine sont le lacosamide comme tel (environ 40 % de la dose) et l'*O*-desméthyl-lacosamide (< 30 %), métabolite qui n'exerce aucune activité pharmacologique connue. Une fraction polaire de structure inconnue a également été décelée dans l'urine (environ 20 %) ainsi qu'en petites quantités (0 % –2 %) dans le plasma de certains sujets. De faibles quantités (0,5 % –2 %) de métabolites additionnels ont aussi été observées dans l'urine. L'exposition plasmatique (ASC) au principal métabolite — l'*O*-desméthyl-lacosamide — se chiffre à environ 15 % de celle observée avec le médicament, c'est-à-dire le lacosamide.

Bien que la formation de l'*O*-desméthyl-lacosamide ressortisse principalement aux cytochromes CYP2C19, CYP2C9 et CYP3A4, il n'existe pas, si l'on en juge à la comparaison de la pharmacocinétique chez les uns et chez les autres, de différence cliniquement pertinente entre l'exposition au lacosamide chez les métaboliseurs rapides (dotés d'un CYP2C19 fonctionnel) et l'exposition chez les métaboliseurs lents (dépourvus de CYP2C19 fonctionnel). De plus, comme aucune variation cliniquement significative des concentrations plasmatiques du lacosamide n'a été observée lors d'un essai sur l'interaction avec l'oméprazole (inhibiteur du CYP2C19), il s'ensuit que cette voie métabolique n'a qu'une importance mineure. Aucune autre enzyme jouant un rôle quelconque dans le métabolisme du lacosamide n'a été identifiée.

Élimination : Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation générale par excrétion rénale et biotransformation. Après l'administration par voie orale de 100 mg de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la radioactivité administrée a été récupérée dans l'urine, et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du médicament sous forme inchangée s'établit à environ 13 heures et elle n'est pas modifiée par l'administration de doses différentes ou multiples. Variant peu d'un sujet à l'autre ou chez un même sujet, la pharmacocinétique du lacosamide est proportionnelle à la dose et indépendante du temps. Lorsque le médicament est administré sur une base biquotidienne, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes au bout de 3 jours. La concentration plasmatique augmente avec un facteur d'accumulation d'environ 2.

Populations et affections particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans) : L'ASC observée au cours d'une étude menée chez des hommes et des femmes âgés était d'environ 30 % et 50 % supérieure, respectivement, à celle observée chez les hommes jeunes. Ce phénomène est en partie attribuable au poids plus faible des personnes âgées. La différence normalisée en fonction du poids corporel est de respectivement 26 % et 23 %. Une variation accrue de l'exposition au lacosamide a également été observée. La clairance rénale du lacosamide chez les patients âgés ayant participé à cette étude n'a accusé qu'une légère diminution.

Enfants (< 18 ans) : La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été établie chez les enfants.

Sexe : Les essais cliniques sur le lacosamide indiquent que le sexe n'a pas d'influence clinique pertinente sur la pharmacocinétique de ce médicament.

Race : Environ 90 % des patients ayant participé aux essais sur l'épilepsie étaient d'origine caucasienne. Sur le plan clinique, il n'existe aucune différence pertinente entre les sujets d'origine asiatique, de race noire et d'origine caucasienne quant à la pharmacocinétique du lacosamide.

Insuffisance rénale : Le lacosamide et son métabolite majeur sont éliminés de la circulation générale par excrétion rénale principalement.

Comparativement à celle observée chez les sujets jouissant d'une fonction rénale normale ($Cl_{Cr} > 80$ mL/min), l'ASC du lacosamide accuse une augmentation d'environ 25 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} entre 50 et 80 mL/min) ou modérée (Cl_{Cr} entre 30 et 50 mL/min) et d'environ 60 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min). La C_{max} , cependant, demeure la même. Il n'est pas nécessaire, considère-t-on, d'ajuster la posologie chez les sujets dont la fonction rénale n'est atteinte que légèrement ou modérément. Par contre, en cas d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ mL/min) ou terminale, la dose maximale recommandée est de 300 mg/jour.

Hémodialyse

L'hémodialyse est une méthode efficace pour épurer le plasma du lacosamide, car elle réduit l'ASC d'environ 50 % en une séance de 4 heures. Par conséquent, après l'hémodialyse, on doit songer à administrer une dose jusqu'à 50 % plus élevée. L'augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence chez tous les insuffisants rénaux.

Insuffisance hépatique : Le lacosamide est un médicament sujet au métabolisme, si bien que les concentrations plasmatiques sont plus élevées chez les personnes atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), et que l'ASC est environ 50 % à 60 % plus élevés chez celles-ci que chez les personnes en bonne santé. La dose maximale recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée est de 300 mg/jour. L'augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence et le patient doit être surveillé de près. Les patients qui souffrent à la fois d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale doivent également être surveillés de près durant l'ajustement posologique, quel que soit le degré de l'atteinte.

La pharmacocinétique du lacosamide n'ayant pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, l'emploi de TEVA-LACOSAMIDE n'est pas recommandé dans cette population (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Insuffisance rénale**).

Polymorphisme du CYP2C19 : Il n'existe pas de différence cliniquement pertinente entre la pharmacocinétique du lacosamide chez les métaboliseurs lents des substrats du CYP2C19 et chez les métaboliseurs rapides. En effet, d'après les résultats d'un essai mené chez des métaboliseurs lents (N = 4) et des métaboliseurs rapides (N = 8) des substrats du CYP2C19, les concentrations plasmatiques de lacosamide sont semblables chez les uns comme chez les autres, mais en ce qui a trait au métabolite O-déméthylé, les concentrations plasmatiques et la quantité excrétée dans l'urine sont environ 70 % plus faibles chez les premiers que chez les seconds.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés TEVA-LACOSAMIDE

Les comprimés pelliculés TEVA-LACOSAMIDE sont offerts dans les teneurs suivantes :

Comprimés TEVA-LACOSAMIDE de 50 mg : Comprimés pelliculés roses de forme ovale et biconvexes portant l'inscription gravée « 50 » d'un côté et uni de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 60 comprimés.

Comprimés TEVA-LACOSAMIDE de 100 mg : Comprimés pelliculés jaune de forme ovale et biconvexes portant l'inscription gravée « 100 » d'un côté et uni de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 60 comprimés.

Comprimés TEVA-LACOSAMIDE de 150 mg : Comprimés pelliculés orange de forme ovale et biconvexes portant l'inscription gravée « 150 » d'un côté et uni de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 60 comprimés.

Comprimés TEVA-LACOSAMIDE de 200 mg : Comprimés pelliculés bleus de forme ovale et biconvexes portant l'inscription gravée « 200 » d'un côté et uni de l'autre. Offerts en flacons de PÉHD contenant 60 comprimés.

Les comprimés TEVA-LACOSAMIDE renferment les ingrédients non médicinaux suivants : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc et les colorants mentionnés ci-après.

TEVA-LACOSAMIDE est offert sous forme de comprimés gravés contenant les colorants suivants :

Comprimés de 50 mg : oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

Comprimés de 100 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium, jaune quinolone et oxyde de fer jaune.

Comprimés de 150 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium et oxyde de fer jaune.

Comprimés de 200 mg : AD&C bleu n° 1 / bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium et ponceau 4R sur substrat d'aluminium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

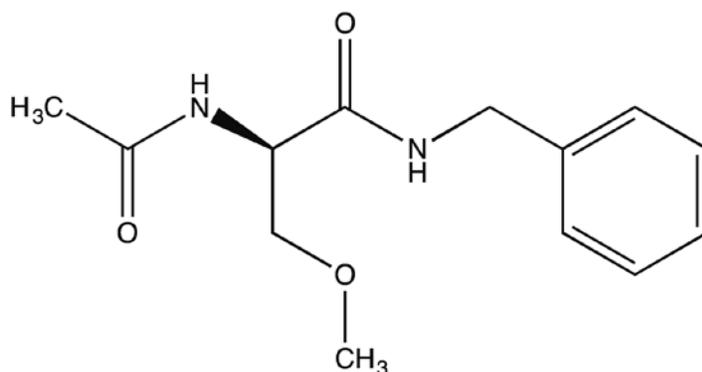
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lacosamide

Dénomination systématique : (*R*)-2-Acétamido-*N*-benzyl-3-méthoxypropionamide (IUPAC)

Formule et masse moléculaires : C₁₃H₁₈N₂O₃; 250,30 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lacosamide se présente sous forme de poudre blanche, blanc cassé à jaune pâle soluble dans le méthanol, modérément dans l'eau et légèrement dans l'acétonitrile et l'éthanol. Le point de fusion du lacosamide s'étend de 139 °C à 145,4 °C. Sa rotation optique spécifique se situe entre +14° et +18°.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-dessous résume les résultats d'une étude de bioéquivalence croisée à répartition aléatoire, à l'insu afin de comparer les comprimés TEVA-LACOSAMIDE de 200 mg (Teva Canada Limitée) aux comprimés VIMPAT[®] (lacosamide) de 200 mg (UCB, Canada), administrés à raison d'une seule dose chez des hommes en bonne santé (n = 22), à jeun.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lacosamide (1 × 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (IC _{90%})
ASC _T [‡] (µg•h/mL)	108,8 109,9 (14,8)	106,8 108,7 (19,1)	101,8	98,6 - 105,2
ASC _I (µg•h/mL)	113,6 115,1 (16,3)	113,4 115,3 (18,7)	100,4	98,3 - 102,6
C _{max} (µg/mL)	6,1 6,1 (17,1)	6,1 6,3 (27,9)	100,2	92,8 - 108,2
t _{max} [§] (h)	1,1 (61,1)	1,0 (65,1)		
t _{1/2} [§] (h)	15,6 (15,3)	15,7 (15,4)		

* Comprimés TEVA- LACOSAMIDE (lacosamide) de 200 mg (Teva Canada Limitée)

[†] Comprimés VIMPAT[®] (lacosamide de 200 mg (UCB, Canada) achetés au Canada

[§] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Monothérapie

Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité du lacosamide dans le traitement en monothérapie des crises d'épilepsie partielles a été établie lors d'un essai de non-infériorité, multicentrique, randomisé, mené à double insu avec double placebo et comparateur actif. Dans le cadre de cet essai, 444 patients ont reçu du lacosamide (dose allant de 200 à 600 mg/jour) et 442 patients ont reçu de la carbamazépine à libération contrôlée (dose allant de 400 à 1200 mg/jour). Seuls les patients dont le diagnostic

d'épilepsie était récent ou nouveau ont participé à l'étude. Les patients devaient avoir subi au moins deux crises d'épilepsie au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude. Les patients qui avaient reçu un traitement de longue durée (> 2 semaines) contre l'épilepsie au moyen de n'importe quel anticonvulsivant au cours des 6 mois qui précédaient l'admission à l'étude ont été exclus. Les patients étaient âgés de 16 à 87 ans (moyenne de 42 ans). Au total, 27 enfants et 62 personnes âgées ont reçu au moins une dose de lacosamide à 200-600 mg/jour. Environ 54 % des patients étaient de sexe masculin. Chez les patients âgés, la dose d'entretien de lacosamide était de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %), de 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %), et la dose a été portée à 600 mg/jour pour 1 patient (1,6 %).

L'étude a servi à comparer les doses de 200, 400 et 600 mg/jour de lacosamide aux doses de 400, 800 et 1200 mg/jour de carbamazépine (à libération contrôlée) administrées en monothérapie. La conception par étapes de l'étude reposait sur trois niveaux de doses cibles prédéfinis pour le lacosamide et la carbamazépine (à libération contrôlée). Les patients ont commencé leur traitement par le lacosamide à 100 mg/jour ou la carbamazépine (à libération contrôlée) à 200 mg/jour. La dose des deux médicaments à l'étude a ensuite été augmentée à la première dose cible thérapeutique, soit 200 mg/jour dans le cas du lacosamide et 400 mg/jour dans le cas de la carbamazépine (à libération contrôlée). Si cette dose était insuffisante pour maîtriser les crises au cours de la phase d'évaluation de l'étude de 6 mois, la dose était augmentée à 400 mg/jour de lacosamide ou à 800 mg/jour de carbamazépine (à libération contrôlée). Si cette dose était également insuffisante pour maîtriser les crises, la dose était augmentée à 600 mg/jour de lacosamide ou à 1200 mg/jour de carbamazépine (à libération contrôlée). Après la phase d'évaluation à une dose donnée (200, 400 ou 600 mg/jour) pendant 26 semaines, les patients qui n'avaient pas subi de crise pendant cette période ont pris part à une phase d'entretien de 26 semaines supplémentaires.

Les taux de poursuite de l'étude jusqu'à la fin chez les patients traités par le lacosamide étaient de 66,9 % (n=210) à la dose de 200 mg/jour, de 47,1 % (n=41) à la dose de 400 mg/jour et de 34,9 % (n=15) à la dose de 600 mg/jour. Environ 95 % des patients qui ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise recevaient des doses quotidiennes de 200 ou de 400 mg de lacosamide. Dans l'étude 19 patients ont reçu la dose de 600 mg/jour et n'ont pas présenté de crises d'épilepsie.

Le paramètre d'efficacité principal était la proportion de patients n'ayant pas présenté de crise pendant les 6 mois de traitement consécutifs (26 semaines consécutives) après avoir atteint la stabilité à la dernière dose évaluée pour chaque patient.

Résultats

Le lacosamide a répondu au critère prédéfini de non-infériorité et a été considéré comme étant non inférieur à la carbamazépine (à libération contrôlée) en fonction du paramètre d'efficacité principal.

Parmi tous les patients traités par le lacosamide (n = 444), environ 56 % (n = 249), 13 % (n = 59) et 4 % (n = 19) ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise à la dernière dose évaluée de 200 mg/jour, de 400 mg/jour et de 600 mg/jour de lacosamide, respectivement.

Le nombre et le pourcentage de patients qui ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise sont présentés dans le Tableau V par groupe de traitement pour toutes les doses et pour chaque dernier niveau de dose évalué. Dans l'ensemble, la proportion de sujets qui ont complété la phase de 6 mois sans subir de crise au dernier niveau de dose était similaire dans le groupe sous lacosamide (73,6 %) et le groupe sous carbamazépine (à libération contrôlée) (69,7 %).

Tableau V — Nombre et pourcentage de patients qui ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise à la dernière dose évaluée basé sur l'analyse complète.

Dernier niveau de dose évalué Paramètre	6 mois	
	Lacosamide	CBZ-CR
Total, n	444	442
Absence de crise pendant 6 mois, n (%)	327 (73,6)	308 (69,7)
Niveau de dose 1, n	314	324
Absence de crise pendant 6 mois, n (%)	249 (79,3)	235 (72,5)
Niveau de dose 2, n	87	85
Absence de crise pendant 6 mois, n (%)	59 (67,8)	60 (70,6)
Niveau de dose 3, n	43	33
Absence de crise pendant 6 mois, n (%)	19 (44,2)	13 (39,4)

CBZ-CR = carbamazépine (libération contrôlée)

Remarque : Niveau de dose 1 = VIMPAT à 200 mg/jour ou CBZ-CR à 400 mg/jour; niveau de dose 2 = VIMPAT à 400 mg/jour ou CBZ-CR à 800 mg/jour; niveau de dose 3 = VIMPAT à 600 mg/jour ou CBZ-CR à 1200 mg/jour.

Les autres critères d'efficacité tels que l'évaluation du taux d'absence de crises de 12 mois ont confirmé le paramètre primaire d'efficacité.

Les taux d'absence de crises à 6 mois chez les patients âgés de 65 ans ou plus étaient similaires dans les deux groupes de traitement et la population générale.

Traitement adjuvant

Données démographiques et méthodologie des essais

L'efficacité du lacosamide comme traitement d'appoint des crises d'épilepsie partielles a été établie dans trois essais multicentriques à répartition aléatoire d'une durée de 12 semaines menés à double insu chez 944 adultes ayant reçu le lacosamide et 364 ayant reçu un placebo. Les patients, dont l'état n'était pas maîtrisé adéquatement malgré la prise concomitante de 1 à 3 anticonvulsivants, présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire. Pour être admis, les patients devaient présenter en moyenne au moins 4 crises par période de 28 jours au cours d'une période initiale de 8 semaines, et ne pas être épargnés pendant plus 21 jours consécutifs. Âgés de 38,6 ans en moyenne (16 à 71 ans), les patients des 3 essais souffraient d'épilepsie depuis 24 ans en moyenne et avaient au départ entre 10 et 17 crises

(fréquence médiane) par période de 28 jours. Au total, 10 patients de 16 à 17 ans ont pris part aux essais. Parmi les participants, 51 % étaient de sexe féminin.

Dans l'ensemble, 84 % des patients prenaient 2 ou 3 anticonvulsivants en concomitance. Parmi eux, 18 % recevaient également un traitement par stimulation du nerf vague.

L'étude 1 a comparé des doses de lacosamide de 200, de 400 et de 600 mg/jour avec un placebo chez respectivement 107, 108, 106 et 97 patients répartis aléatoirement. L'étude 2 a comparé des doses de lacosamide de 400 et de 600 mg/jour avec un placebo chez respectivement 204, 97 et 104 patients répartis aléatoirement. L'étude 3 a comparé des doses de lacosamide de 200 et de 400 mg/jour avec un placebo chez respectivement 163, 159 et 163 patients répartis aléatoirement. Après la phase initiale de 8 semaines, les patients ont été répartis aléatoirement et ont commencé le traitement à la dose de 100 mg/jour (50 mg *bid*), laquelle a ensuite été augmentée par paliers de 100 mg/jour chaque semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose cible (à la fin de la période d'ajustement posologique, il fut permis d'abaisser la dose de 100 mg/jour de lacosamide ou la dose du placebo en les réduisant en une étape, dans le cas où des effets indésirables intolérables se fussent manifestés). La phase d'ajustement posologique a duré 6 semaines dans les études 1 et 2, et 4 semaines dans l'étude 3. Une fois cette phase passée, les patients ont reçu une dose stable de lacosamide pendant 12 semaines (phase d'entretien). Parmi les patients qui recevaient le lacosamide, 76 % ont pris le médicament jusqu'à la fin de la phase de traitement (phases de d'ajustement posologique et d'entretien).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité des trois essais était la diminution, entre le début de l'essai et la phase d'entretien, de la fréquence des crises d'épilepsie par période de 28 jours dans les groupes sous lacosamide, comparée à celle observée avec le placebo. Le taux de réponse à 50 % (pourcentage de patients ayant présenté une réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises entre le début de l'étude et la phase d'entretien), par rapport à celui observé avec le placebo, constituait un paramètre secondaire.

Résultats des études

Un effet statistiquement significatif (quant à la réduction de la fréquence des crises entre le début de l'étude et la phase d'entretien) a été observé avec le lacosamide aux doses de 200 mg/jour (étude 3), de 400 mg/jour (études 1, 2 et 3) et de 600 mg/jour (études 1 et 2). Les taux de réponse à 50 % obtenus avec les doses de 400 et de 600 mg/jour de lacosamide étaient statistiquement significatifs par rapport au placebo (voir le tableau VI).

Tableau VI — Pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours et taux de réponse à 50 % entre le début de l'étude et la phase d'entretien (patients en intention de traitement)

Étude	Résultats sur l'efficacité	Anticonvulsivants + placebo	Anticonvulsivants + lacosamide (mg/jour)		
			200	400	600
1	n	96	107	107	105
	% médian de réduction	10 %	26 %	39 %**	40 %**
	Réponse à 50 %	21,9 %	32,7 %	41,1 %**	38,1 %*
2	n	104	—	201	97
	% médian de réduction	20,8 %	—	37,3 %**	37,8 %**
	Réponse à 50 %	18,3 %	—	38,3 %**	41,2 %**
3	n	159	160	158	—
	% médian de réduction	20,5 %	35,3 %*	36,4 %*	—
	Réponse à 50 %	25,8 %	35,0 %	40,5 %**	—

* Significatif pour une valeur de $p = 0,05$; ** Significatif pour une valeur de $p = 0,01$. La signification reflète le pourcentage de réduction par rapport au placebo. Ladite réduction est fondée sur la transformation logarithmique de la fréquence des crises, à la suite de l'application de modèles d'analyse de la covariance (ANCOVA) à des traitements par paire. Ces modèles (ANCOVA) comportent des termes pour le traitement, pour le site groupé, ainsi que pour la mesure de la période de référence et pour les modèles de régression logistique des traitements par paire, lesquels modèles de régression comportent des termes pour le traitement et pour le site groupé.

Une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises entre le début de l'étude et la phase de traitement (c.-à-d. phase d'ajustement posologique + phase d'entretien) a également été observée aux doses de lacosamide de 200 mg/jour (étude 3), de 400 mg/jour (études 1, 2 et 3) et de 600 mg/jour (études 1 et 2), par comparaison avec le placebo. Le taux de réponse à 50 % observé dans les groupes sous lacosamide à 400 mg/jour et à 600 mg/jour était lui aussi statistiquement significatif par comparaison avec le placebo.

Aucune différence significative entre les sexes n'a été observée en ce qui a trait à la maîtrise des crises d'épilepsie. Les données relatives à la race étaient limitées (8,3 % des patients n'étaient pas d'origine caucasienne).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

Les résultats d'études électrophysiologiques *in vitro* indiquent que le lacosamide augmente de manière sélective l'inactivation lente des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant ainsi une diminution de l'hyperexcitabilité des membranes neuronales et une inhibition des décharges neuronales répétées.

Le lacosamide a exercé un effet protecteur contre les crises dans de nombreux modèles murins (souris et rats) de crises d'épilepsie partielles et de crises généralisées primaires, et il a retardé le phénomène d'embrassement (*kindling*). Lors d'expériences non cliniques, des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs ont été observés par suite de l'emploi du lacosamide en association avec le lévétiracétam, la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine. Le lacosamide ne s'est pas révélé efficace dans le modèle de crises d'absence chez le rat WAG/Rij et a causé une légère augmentation dose-dépendante du nombre de décharges de pointes-ondes caractéristiques observées à l'ÉEG pendant toute l'heure qui a suivi l'administration de doses intrapéritonéales uniques de 3 à 30 mg/kg. Un phénomène semblable s'est également produit chez le rat WAG/Rij avec la phénytoïne et la carbamazépine.

TOXICOLOGIE

Les concentrations plasmatiques de lacosamide obtenues dans les études de toxicologie étaient comparables ou à peine supérieures aux concentrations observées en clinique, aussi la marge d'exposition chez l'humain est-elle faible ou nulle.

Toxicité aiguë

Selon les résultats d'études sur la toxicité aiguë du lacosamide administré par voie orale, la dose sans effet observable (DSEO) est de 31,6 mg/kg chez la souris comme chez le rat. Quant à la DL₅₀, elle a été estimée à 383 mg/kg chez la souris et à 253 mg/kg chez le rat. Lors des études sur la toxicité aiguë du lacosamide, les signes cliniques de toxicité observés aux doses élevées comprenaient des effets pharmacodynamiques exagérés sur le système nerveux central tels qu'une diminution de la motilité, une ataxie, le décubitus abdominal ou latéral, la perte du réflexe de redressement, une diminution du tonus musculaire, une faiblesse des pattes arrière, des tremblements, une dyspnée et des convulsions.

Toxicité à long terme

Au cours d'études sur l'administration de doses orales répétées, le lacosamide a causé des convulsions chez la souris, le rat, le lapin et le chien après une exposition à une C_{max} à peine plus élevée, en général, que la C_{max} de 14,5 µg/mL obtenue à l'état d'équilibre après l'administration de la dose maximale recommandée chez l'être humain (300 mg *bid*). En effet, le rapport des deux C_{max} atteignait à peine 3,4 chez la souris, 1,1 chez le rat, 1,8 chez le lapin et 1,4 chez le chien adulte et le jeune chien à la plus faible dose provoquant des convulsions, et seulement 1,9 chez la souris, < 1,1 chez le rat, 0,9 chez le lapin, 1,0 chez le chien adulte et 0,6 chez le jeune chien à la dose la plus élevée non associée à des convulsions. Celles-ci sont généralement survenues en présence d'un ou de plusieurs autres signes cliniques importants, notamment des tremblements, une ataxie, une hypoactivité et le décubitus, signes qui se sont également produits à des doses non associées à l'apparition de convulsions.

Comme lors des études pharmacologiques sur l'innocuité, le lacosamide a causé une baisse de 13 % à 37 % de la tension artérielle systolique chez les femelles au cours de l'étude de 12 mois

sur la toxicité chronique menée chez le chien, étude dans laquelle les animaux ont reçu des doses de 10 à 25 mg/kg/jour. La C_{max} obtenue à la dose de 10 mg/kg était équivalente à celle produite chez l'être humain par l'administration de la dose maximale recommandée de 300 mg *bid*.

Dans les études sur la toxicité de doses répétées, de légères modifications hépatiques réversibles ont été observées chez le rat à partir d'une exposition environ 2 fois supérieure à l'exposition clinique. Ces modifications comprenaient une augmentation du poids du foie, une hypertrophie des hépatocytes, une augmentation des concentrations sériques d'enzymes hépatiques et une augmentation des taux de cholestérol total et de triglycérides. Exception faite de l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre altération histopathologique n'a été observée.

Études sur la reproduction

Aucun effet tératogène n'a été observé lors des études sur les effets toxiques possibles du lacosamide sur la reproduction et le développement des rongeurs et des lapins, mais chez le rat, une augmentation de la mortalité et des décès durant la période périnatale est survenue chez les rejets de rates ayant reçu des doses maternotoxiques correspondant à une exposition cliniquement pertinente, ainsi qu'une légère diminution du nombre de petits vivants par portée et du poids de ceux-ci. Étant donné qu'il n'a pas été possible, en raison de la toxicité maternelle, de tester des niveaux d'exposition supérieurs chez l'animal, on ne dispose pas de données suffisantes pour caractériser pleinement le potentiel d'effets toxiques chez l'embryon et le fœtus ainsi que le pouvoir tératogène du lacosamide. Des études menées chez des rates gravides ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites traversent d'emblée le placenta.

Chez le rat, l'administration orale de lacosamide (30, 90 ou 180 mg/kg/jour) durant les périodes néonatale et juvénile du développement postnatal a entraîné une diminution du poids du cerveau ainsi que des modifications neurocomportementales à long terme (altération du comportement en champ libre, troubles d'apprentissage et de mémoire). La pertinence de ces observations demeure ambiguë, mais on ne peut écarter la possibilité d'effets indésirables sur le développement du système nerveux central. Il est généralement admis que le début de la période postnatale chez le rat correspond à la fin de la grossesse chez l'être humain en ce qui concerne le développement cérébral. La dose sans effet neurotoxique sur le développement du rat était associée à une ASC plasmatique de lacosamide équivalant à environ 0,4 fois à celle que produit chez l'être humain l'administration de la dose maximale recommandée de 600 mg/jour.

Carcinogénèse

Aucun signe d'effet carcinogène lié au médicament n'a été observé chez la souris ou le rat. Ces animaux ont reçu pendant 104 semaines des doses quotidiennes orales de lacosamide entraînant une exposition plasmatique (ASC) allant jusqu'à respectivement 1 et 2,3 fois l'ASC plasmatique produite chez l'être humain par l'administration de la dose maximale recommandée de 600 mg/jour.

Mutagenèse

Les résultats du test d'Ames *in vitro*, du test des micronoyaux *in vivo* chez la souris et du test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* ont tous été négatifs. Dans les tests *in vivo*, l'exposition plasmatique (ASC) était jusqu'à environ 3 fois supérieure à l'ASC plasmatique produite chez l'être humain par l'administration de la dose maximale recommandée de 600 mg/jour. Le lacosamide a produit une réponse positive dans l'essai *in vitro* sur lymphome de souris à des concentrations excessivement élevées (c.-à-d. à des concentrations supérieures à la concentration maximale recommandée de 10 mM).

RÉFÉRENCES

Baulac M, Rosenow F, Toledo M, Terada K, Li T, De Backer M, Werhahn KJ, Brock M. Efficacy, safety, and tolerability of lacosamide monotherapy versus controlled-release carbamazepine in patients with newly diagnosed epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 43-54.

Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 1-10 48(7): 1308-1317. (Study 1)

Ben-Menachem E. Lacosamide: An investigational drug for adjunctive treatment of partial-onset seizures. *Drugs of Today* 2008, 44 (1): 35-40.

Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: A Review of Preclinical Properties. *CNS Drug Reviews* 2007; Vol.13, No. 1, pp.21-42.

Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010, 51(6):958–967. (Study 2)

Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant LCM selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008; 73:157-169.

Halász P, Kälviäinen R, Mazurikiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50(3): 443-453. (Study 3)

Monographie de VIMPAT, UCB Canada Inc., numéro de contrôle 213586, date de révision : 18 mai 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TEVA-LACOSAMIDE
Comprimés de lacosamide
50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-LACOSAMIDE 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 TEVA-LACOSAMIDE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-LACOSAMIDE est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter les crises d'épilepsie partielles, pris seul ou en association avec d'autres anticonvulsivants (médicaments contre l'épilepsie), chez les adultes de 18 ans ou plus.

Les effets de ce médicament :

TEVA-LACOSAMIDE agit dans le cerveau pour empêcher la propagation des crises épileptiques. La manière exacte par laquelle TEVA-LACOSAMIDE agit pour traiter les crises d'épilepsie partielles demeure inconnue.

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

Ne prenez pas TEVA-LACOSAMIDE si :

- vous êtes allergique au lacosamide ou à n'importe lequel des ingrédients de TEVA-LACOSAMIDE énumérés dans la section ci-dessous intitulée « Les ingrédients non médicinaux »;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré).

L'ingrédient médicinal est :

Le lacosamide.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-LACOSAMIDE : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc et les colorants mentionnés ci-après.

Comprimés de 50 mg : oxyde de fer noir, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

Comprimés de 100 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium, jaune quinolone et oxyde de fer jaune.

Comprimés de 150 mg : AD&C jaune n° 6 / jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium et oxyde de fer jaune.

Comprimés de 200 mg : AD&C bleu n° 1 / bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium et ponceau 4R sur substrat d'aluminium.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés pelliculés : 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

TEVA-LACOSAMIDE peut causer des étourdissements et un manque de coordination qui pourraient accroître le risque de blessures accidentelles ou de chutes. Par conséquent, vous devez être prudents jusqu'à ce que vous connaissiez bien les effets que ce médicament pourrait avoir sur vous.

Vous ne devez pas conduire, ni faire fonctionner de machines complexes, ni vous adonner à quelque autre activité dangereuse tant que vous ne saurez pas quel effet TEVA-LACOSAMIDE a sur vous. Demandez au médecin à quel moment vous pourrez reprendre ce genre d'activités.

TEVA-LACOSAMIDE peut causer une vision double et une vue brouillée. Si vous présentez des troubles de la vision durant le traitement par TEVA-LACOSAMIDE, informez-en votre médecin.

Un petit nombre de personnes traitées par des anticonvulsivants tels que TEVA-LACOSAMIDE ont songé à s'infliger du mal ou à se suicider. Si, à quelque moment que ce soit, vous avez de telles pensées, communiquez sans tarder avec votre médecin.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-LACOSAMIDE si :

- vous avez des problèmes de santé, y compris ceux dont vous avez souffert dans le passé;
- vous souffrez d'une maladie du rein ou du foie;
- vous prenez des médicaments, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- vous prenez des médicaments qui peuvent causer des anomalies à l'électrocardiographie (ECG) appelées *prolongation de l'intervalle PR* ou *bloc cardiaque*, par exemple des médicaments utilisés pour le traitement de certains types d'irrégularité des battements cardiaques ou d'insuffisance cardiaque. Si vous ne savez pas si les médicaments que vous prenez peuvent provoquer ces effets, parlez-en à votre médecin (p. ex. carbamazépine, prégabaline, lamotrigine, eslicarbazépine, bêtabloquants, antiarythmiques de classe I, etc.);
- vous présentez des difficultés liées à un stimulateur cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque grave, comme des

troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque;

- **vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.** On ne sait pas si TEVA-LACOSAMIDE pourrait être dangereux pour un enfant à naître. Vous et votre médecin devrez décider si TEVA-LACOSAMIDE vous convient durant la grossesse. Si vous prenez TEVA-LACOSAMIDE durant votre grossesse, demandez à votre médecin de participer au *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (registre nord-américain sur l'usage des anticonvulsifs durant la grossesse). Vous pouvez vous y inscrire en appelant au numéro d'appel sans frais 1-888-233-2334. Les femmes enceintes qui prévoient prendre TEVA-LACOSAMIDE devraient téléphoner au registre afin que des données importantes sur l'utilisation de TEVA-LACOSAMIDE durant la grossesse puissent être recueillies. Des renseignements sur le registre sont également offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (en anglais seulement);
- **vous allaitez.** On ignore si TEVA-LACOSAMIDE passe dans le lait maternel et si le médicament peut être dangereux pour l'enfant allaité. Vous et votre médecin devrez décider si vous devriez prendre TEVA-LACOSAMIDE ou allaiter, mais vous ne pouvez faire les deux.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments vendus avec ou sans ordonnance, les vitamines et les suppléments dérivés de plantes médicinales. TEVA-LACOSAMIDE peut modifier l'action d'autres médicaments et vice-versa. Assurez-vous tout particulièrement de dire à votre médecin si vous prenez :

- un ou des médicaments qui causent de la somnolence ou des étourdissements;
- un ou des médicaments pour traiter une maladie cardiaque;
- de la carbamazépine, de la prégabaline, de la lamotrigine, de l'eslicarbazépine, des bêtabloquants, des antiarythmiques de la classe I, etc.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comprimés pelliculés TEVA-LACOSAMIDE :

- TEVA-LACOSAMIDE peut être pris avec ou sans nourriture.
- Il faut avaler les comprimés entiers avec beaucoup d'eau. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

Dose habituelle :

TEVA-LACOSAMIDE doit être pris 2 fois par jour, une fois le

matin et une fois le soir, à peu près aux mêmes heures chaque jour.

Lorsque vous prenez seulement TEVA-LACOSAMIDE :

Le traitement par TEVA-LACOSAMIDE commence généralement à la dose de (100 mg) prise le matin et de (100 mg) prise le soir (200 mg par jour). Après une semaine, votre dose peut être augmentée. La dose d'entretien quotidienne se situe entre 200 mg et 600 mg.

Lorsque vous prenez TEVA-LACOSAMIDE avec d'autres médicaments contre l'épilepsie :

Le traitement par TEVA-LACOSAMIDE est habituellement amorcé à une dose de 100 mg par jour, dont la moitié (50 mg) est prise le matin et l'autre moitié (50 mg), le soir. Après une semaine de traitement, la dose peut être augmentée. La dose quotidienne d'entretien se situe entre 200 mg et 400 mg.

Votre médecin peut vous prescrire une dose différente si vous avez des problèmes de reins ou de foie.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par TEVA-LACOSAMIDE, il en réduira la dose peu à peu. Cette façon permet d'éviter que les symptômes réapparaissent ou s'aggravent.

N'arrêtez pas de prendre TEVA-LACOSAMIDE ou tout autre anticonvulsif à moins que votre médecin ne vous indique de le faire. L'arrêt d'un seul coup du traitement anticonvulsif peut causer un problème très grave, l'état de mal épileptique (crises d'épilepsie qui n'arrêtent pas).

Si vos crises d'épilepsie s'aggravent ou si vous présentez un type différent de crises, avisez-en votre professionnel de la santé.

N'oubliez pas : ce médicament vous a été prescrit personnellement; vous ne devez pas en donner à qui que ce soit d'autre.

Surdosage :

En cas d'un surdosage accidentel, consultez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Apportez votre médicament, afin de le montrer au médecin.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-LACOSAMIDE depuis quelques heures seulement, prenez-la dès que possible. Si l'heure de la prochaine dose approche, prenez la dose suivante au moment où vous devriez la prendre normalement. Ne prenez pas deux doses en même temps pour remplacer la dose manquée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires les plus courants associés à l'utilisation de TEVA-LACOSAMIDE sont les suivants :

- étourdissements, manque de coordination;
- maux de tête;
- nausées, vomissements, fatigue;
- vue brouillée, vision double.

Si vous êtes une personne âgée (plus de 65 ans), vous pouvez être plus sensibles aux effets secondaires suivants :

- chutes;
- diarrhée;
- tremblements.

Si vous présentez des symptômes qui vous incommode ou qui ne disparaissent pas, informez-en votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquents			
Idées suicidaires ou envie de se faire du mal.			✓
Réaction allergique : enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée.			✓
Arythmies cardiaques : pouls irrégulier, pouls lent, pouls rapide, palpitations, essoufflement.		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Consultez un médecin de toute urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rares			
Réactions allergiques se manifestant habituellement par une fièvre, une éruption cutanée et une enflure des ganglions lymphatiques pouvant être associées à des signes et à des symptômes touchant d'autres organes, p. ex. le foie.			✓
Trouble du foie ou lésion hépatique : démangeaisons, douleurs au ventre [en haut, du côté droit], urines foncées, peau ou yeux jaunes, symptômes inexplicables ressemblant à ceux de la grippe).			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-LACOSAMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver TEVA-LACOSAMIDE à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.
- Garder TEVA-LACOSAMIDE et tout autre médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada

M1B 2K9

www.tevacanada.com

Dernière révision : 1^{er} août 2018