

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}NRA-LACOSAMIDE

Comprimés de lacosamide

Comprimés pelliculés dosés à 50 mg, à 100 mg, à 150 mg et à 200 mg

Antiépileptique

Nora Pharma Inc.
40 rue Prince-Arthur, Suite 310
Saint-Lambert, Quebec
J4P 1X2

Date de révision :
27 mai 2020

Numéro de contrôle : 237031

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	19
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE.....	23
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
STABILITÉ ET CONSERVATION	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES.....	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	41

Pr NRA-LACOSAMIDE
Comprimés de lacosamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés dosés à 50 mg, à 100 mg, à 150 mg et à 200 mg	Silice anhydre colloïdale, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, lécithine, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et les colorants suivants : Comprimés à 50 mg : oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, bleu FD&C n°2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium Comprimés à 100 mg : oxyde de fer jaune Comprimés à 150 mg : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir Comprimés à 200 mg : bleu FD&C n°2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (> 18 ans)

NRA-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.

La solution pour injection intraveineuse NRA-LACOSAMIDE (lacosamide) est une option de rechange lorsque l'administration orale est temporairement impossible.

Personnes âgées (> 65 ans)

Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation de lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie. Il faut faire preuve de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la

diminution de la clairance rénale associée au vieillissement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées; POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

Comme l'innocuité et l'efficacité de lacosamide n'ont pas été établies chez l'enfant (< 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

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à l'un ou l'autre des excipients du médicament. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Les patients ayant des antécédents de ou qui présentent un bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Retrait des anticonvulsivants

Comme c'est le cas pour tous les anticonvulsivants, l'arrêt du traitement par NRA-LACOSAMIDE doit se faire graduellement (sur une période d'au moins 1 semaine) afin de réduire au minimum le risque d'une fréquence accrue des crises d'épilepsie (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Posologie recommandée et réglage posologique**).

Rythme cardiaque et troubles de la conduction

Prolongation de l'intervalle PR

Au cours des études de pharmacovigilance, des cas de bloc auriculoventriculaire (incluant de 2^e degré ou plus grave) ont été signalés. Chez les patients atteints de troubles proarythmiques, une tachyarythmie ventriculaire a été rarement rapportée. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystolie, un arrêt cardiaque et la mort chez les patients ayant des troubles proarythmiques sous-jacents.

On doit informer les patients des symptômes d'arythmie cardiaque (p. ex., pouls lent, rapide ou irrégulier, palpitations, essoufflement se sentir étourdi, évanouissement) et leur dire de demander un avis médical immédiat si ces symptômes surviennent.

Chez les patients qui présentent une arythmie cardiaque grave, NRA-LACOSAMIDE doit être arrêté et une évaluation approfondie des avantages / risques cliniques doit être effectuée avant de reprendre éventuellement le traitement.

NRA-LACOSAMIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmiques sous-jacentes telles que les patients ayant un trouble de conduction cardiaque connu (p. ex. bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré marqué, maladie du sinus sans stimulateur cardiaque) ou maladie cardiaque grave (p.ex., l'ischémie myocardique/infarctus, insuffisance cardiaque, maladie cardiaque structurelle, ou des canalopathies sodiques cardiaques) ou les patients traités avec des médicaments de conduction cardiaque (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Chez ces patients, on recommande de réaliser une électrocardiographie (ECG) avant d'entreprendre le traitement par NRA-LACOSAMIDE et après le réglage de la posologie à l'état d'équilibre.

La prudence est particulièrement de mise dans la prise en charge de personnes âgées, compte tenu de leur risque accru de maladie cardiaque, ou lorsque NRA-LACOSAMIDE est administré en concomitance avec des médicaments qui prolongent l'intervalle PR (p. ex. Antiépileptiques bloquants le canal sodique, prégabaline, 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 d'NRA-LACOSAMIDE supérieure à 400mg/ 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, le traitement par lacosamide a été associé à une prolongation de l'intervalle PR proportionnelle à la dose (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie**). Les patients qui présentaient des anomalies significatives à l'électrocardiographie (ECG) étaient systématiquement exclus des essais. La prolongation moyenne de l'intervalle PR (au T_{max}) enregistrée lors des études de pharmacologie clinique comprenant la réalisation d'une ECG chez des sujets en bonne santé était de 13,6 ms dans le groupe traité par lacosamide à raison de 400 mg/jour, de 18,2 ms dans le groupe lacosamide à 800 mg/jour et de 6,3 ms dans le groupe placebo. La prolongation moyenne de l'intervalle PR relevée au terme de 12 semaines de traitement d'entretien chez les patients atteints de crises partielles ayant pris part aux essais comparatifs sur le traitement adjuvant s'établissait respectivement à 1,4 ms, à 4,4 ms et à 6,6 ms dans les groupes qui ont reçu lacosamide à 200, à 400 et à 600 mg/jour. Dans le groupe placebo, l'intervalle PR a plutôt connu un raccourcissement moyen de -0,3 ms. La prolongation moyenne maximale de l'intervalle PR notée durant ces essais cliniques s'établissait à 12,7 ms, à 14,3 ms et à 15,7 ms dans les groupes lacosamide à 200, à 400 et à 600 mg/jour alors qu'elle était de 11,2 ms dans le groupe placebo. Parmi les participants à ces essais comparatifs, 0,4 % (4/944) des patients du groupe lacosamide et 0 % (0/364) des patients du groupe placebo ont présenté un bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré asymptomatique révélé à l'ECG et signalé en tant qu'effet indésirable (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Fibrillation et flutter auriculaires

L'administration de lacosamide peut prédisposer aux arythmies auriculaires (fibrillation ou flutter auriculaire), particulièrement chez les patients atteints de neuropathie diabétique ou de maladie cardiovasculaire. Il faut renseigner les patients sur 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 auriculaire ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques menés en mode ouvert auprès de patients épileptiques et des études de pharmacovigilance. Aucun cas n'est cependant survenu au cours des essais à court terme menés chez des patients épileptiques lors de la mise au point de lacosamide. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % des sujets traités par lacosamide ont présenté une fibrillation ou un flutter auriculaire considéré comme un effet indésirable, comparativement à 0 % des patients sous placebo.

Syncope

Aucune augmentation de la survenue de syncopes n'a été notée avec lacosamide par rapport au placebo au cours des essais cliniques comparatifs à court terme sur le traitement adjuvant menés chez des patients épileptiques ne présentant aucune autre maladie importante touchant les systèmes ou appareils. Lors des essais comparatifs à court terme sur lacosamide réalisés auprès de patients atteints de neuropathie diabétique, on a signalé une syncope ou une perte de conscience considérée comme un effet indésirable chez 1,0 % des patients traités par lacosamide comparativement à 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. La cause de la syncope n'a pu être déterminée chez la majorité des patients atteints. Cependant, 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 qui en découle), soit à une bradycardie. Dans l'essai comparatif portant sur la monothérapie, sept patients du groupe lacosamide (1,6 %) ont présenté une syncope durant la période de traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables liés à l'administration intraveineuse du médicament**).

Carcinogénèse et mutagénèse

Se reporter à la **Monographie de produit, Partie II : TOXICOLOGIE – Carcinogénèse et mutagénèse** pour obtenir un exposé des données chez l'animal.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas de lésion hépatique sévère, y compris d'insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par lacosamide. Certains de ces cas ont été considérés comme significatifs sur le plan clinique et possiblement ou probablement liés au traitement par 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 inexplicables). On doit interrompre le traitement par NRA-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 réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (y compris *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ou DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés lors de l'emploi d'anticonvulsivants

incluant lacosamide.

Les réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes se manifestent habituellement, mais pas exclusivement, par une fièvre et des éruptions cutanées s'accompagnant d'une atteinte d'autres organes ou appareils, pouvant inclure, mais pas nécessairement, une éosinophilie, une hépatite, une néphrite, une lymphadénopathie ou une myocardite. Comme les manifestations varient, des signes et symptômes intéressant d'autres organes sont possibles. Si on soupçonne de telles réactions d'hypersensibilité, il faut interrompre l'administration d'NRA-LACOSAMIDE et instaurer un traitement de rechange.

Un cas d'hépatite et de néphrite symptomatiques a été signalé parmi les 4011 personnes qui ont reçu lacosamide durant sa conception clinique. Il est survenu chez un volontaire sain 10 jours après l'administration de lacosamide. Le sujet ne prenait aucun médicament de façon concomitante, et les causes virales potentielles de l'hépatite ont toutes été écartées. Le sujet s'est complètement remis en un mois sans recevoir de traitement. Ce cas correspond à une réaction d'hypersensibilité touchant plusieurs organes retardée. Les autres cas possibles comprennent 2 patients présentant une éruption cutanée et une hausse des enzymes hépatiques ainsi qu'un autre atteint d'une myocardite et d'une hépatite de cause inconnue.

Le syndrome de Stevens-Johnson a été rapporté très rarement dans le cadre de la pharmacovigilance durant le traitement par lacosamide en association avec d'autres antiépileptiques. Une relation de cause à effet entre le syndrome de Stevens-Johnson et lacosamide ne peut pas être exclue. Aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson n'a été relevé durant le développement clinique de lacosamide.

De même, aucun cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse n'a été observé durant le développement clinique d'NRA-LACOSAMIDE. Des cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été très rarement signalés dans le cadre de la pharmacovigilance durant le traitement par NRA-LACOSAMIDE en association avec d'autres médicaments, y compris d'autres antiépileptiques. Une relation de cause à effet entre l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et NRA-LACOSAMIDE ne peut pas être exclue.

Réactions neurologiques

Étourdissements et ataxie

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

Lors des essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant, 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) ont présenté des étourdissements (comparativement à 8 % des patients sous placebo). Cet effet indésirable est l'effet ayant conduit le plus souvent à l'abandon du traitement (3 %). Une ataxie s'est manifestée chez 6 % des patients recevant les doses recommandées de VIMPAT (200 à 400 mg/jour), par rapport à 2 % des sujets sous placebo (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**). On a noté une augmentation notable de la fréquence de

ces effets lorsque les patients recevaient des doses de lacosamide supérieures à 400 mg/jour.

En conséquence, il faut recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine complexe ou d'entreprendre toute autre activité pouvant comporter des risques tant qu'ils ne savent pas quel effet à lacosamide sur leur capacité à réaliser ces activités (voir la **Partie III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**).

Effets ophtalmologiques

Durant les essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant, le traitement par lacosamide a été associé avec des effets indésirables d'ordre visuel comme la vision trouble (8 % pour lacosamide et 3 % pour le placebo) et la diplopie (11 % pour lacosamide et 2 % pour le placebo). Trois pour cent des patients ont abandonné le traitement par lacosamide en raison de tels effets indésirables (principalement une diplopie; voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Il convient d'informer les patients de prévenir sans tarder leur médecin en cas de perturbations visuelles. Si celles-ci persistent, il faut envisager de mener des évaluations plus poussées, voire de réduire la dose et d'abandonner le traitement par NRA-LACOSAMIDE. Il faudra aussi songer à accroître la fréquence des examens chez les patients qui présentent des troubles visuels connus ou qui font déjà l'objet d'un suivi systématique pour cette raison.

Troubles psychiatriques

Idées et comportement suicidaires

Des idées et des comportements suicidaires ont été signalés chez des patients traités par des anticonvulsivants dans plusieurs indications.

Il importe de surveiller tous les patients qui prennent des anticonvulsivants, pour quelque indication que ce soit, afin de déceler tout signe d'idées ou de comportements suicidaires et d'entreprendre un traitement approprié s'il y a lieu. Les patients (et leurs aidants) doivent consulter un médecin si de tels signes se manifestent.

Une méta-analyse de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis regroupant plusieurs essais comparatifs avec placebo menés après répartition aléatoire et au cours desquels des anticonvulsivants étaient utilisés pour diverses indications a révélé un risque accru d'idées et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore ce qui sous-tend ce risque.

Au total, 43 892 patients ont été traités lors des essais cliniques comparatifs avec placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportements suicidaires signalé dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie

(anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de l'étude ne permet pas d'établir une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants, d'abord parce que ce groupe de patients représentait une minorité dans cette étude et, deuxièmement, parce que la comparaison entre le placebo et le médicament actif était faussée par la prise de traitements anticonvulsivants adjuvants par les deux groupes.

Populations particulières

Femmes aptes à procréer / 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 : Aucune étude sur le lacosamide n'a été menée chez des femmes enceintes. Les études chez l'animal n'ont révélé aucun effet tératogène chez la rate ou la lapine, mais on a observé une embryotoxicité chez ces deux espèces à des doses toxiques pour la mère (voir **TOXICOLOGIE, Études sur la reproduction**).

Comme on ignore les risques possibles associés à l'administration d'NRA-LACOSAMIDE chez la femme enceinte, le médicament ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits chez la mère ne l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus. L'emploi d'NRA-LACOSAMIDE doit être soigneusement réévalué si la patiente décide de devenir enceinte durant son traitement.

Registre sur les grossesses : On conseille aux médecins de recommander à leurs patientes enceintes qui prennent NRA-LACOSAMIDE de s'inscrire au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Pour ce faire, les patientes doivent téléphoner elles-mêmes au registre, au numéro sans frais d'appel 1-888-233-2334. Des renseignements sur le registre sont offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/> (en anglais seulement).

Allaitement : On ignore si le lacosamide est excrété dans le lait maternel humain. Des études ont démontré que le lacosamide est excrété dans le lait maternel d'animaux. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut choisir entre l'allaitement et la prise du lacosamide, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Fertilité : Aucun effet indésirable touchant la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition plasmatique (ASC) pouvant être jusqu'à environ 2 fois supérieure à l'ASC des concentrations plasmatiques qu'on observe à 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 de lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie. Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire dans cette population, il faut user de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement se traduisant par une augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (voir **POSOLOGIE ET MODE**

D'ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées).

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rythme cardiaque et troubles de la conduction.**

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Au cours des essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant menés chez des patients atteints de crises d'épilepsie partielles, 924 patients ont reçu lacosamide. 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.

Durant ces essais, les effets indésirables le plus fréquemment signalés lors du traitement par le lacosamide comprenaient : étourdissements, céphalées, nausées et troubles visuels (p. ex. diplopie, vision trouble). Ces effets étaient proportionnels à la dose et habituellement d'intensité légère à 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 du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Traitement adjuvant et monothérapie

Le Tableau 1 présente la fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement observés chez au moins 1 % des patients d'âge adulte présentant des crises d'épilepsie partielles de l'ensemble du groupe traité par lacosamide (n = 944) et dont la fréquence était supérieure à la fréquence celle observée dans le groupe placebo lors des essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant. La majorité des effets indésirables étaient tout au plus d'intensité légère ou modérée.

Tableau 1 : Fréquence des effets indésirables survenus durant le traitement lors des essais comparatifs avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés à double insu chez des patients présentant des crises partielles (effets observés chez au moins 1 % des patients de l'ensemble du groupe traité par lacosamide et plus fréquemment que dans le groupe placebo).

Catégorisation d'après MedDRA par système, appareil ou organe touché (terme privilégié)	Placebo n = 364 %	200 mg/jour n = 270 %	400 mg/jour n = 471 %	600 mg/jour n = 203 %
Affections de l'oreille et du labyrinthe				
Vertiges	1	5	3	4
Acouphène	1	0	2	2
Affections oculaires				
Diplopie	2	6	10	16
Vision trouble	3	2	9	16
Conjonctivite	< 1	2	< 1	0
Affections gastro-intestinales				
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
Mal de dents	1	2	2	1
Sécheresse buccale	1	1	1	2
Hypoesthésie orale	0	0	1	1
Troubles généraux et anomalies au point d'administration				
Fatigue	6	7	7	15
Troubles de la démarche				
Troubles de la démarche	< 1	< 1	2	4
Asthénie	1	2	2	4
Irritabilité	1	1	2	2
Douleurs thoraciques	1	2	1	2
Pyrexie	1	2	1	1
Sensation ébrieuse	0	0	1	3
Œdème périphérique	0	1	< 1	2
Sensation anormale	< 1	0	1	2
Infections et infestations				

Rhinopharyngite	6	6	8	4
Bronchite	0	2	1	1
Rhinite	< 1	< 1	1	1
Otite	< 1	1	1	0
Cystite	< 1	1	< 1	1
Gastro-entérite	0	1	< 1	0
Lésion, 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 articulaire	0	1	1	2
Examens				
Signe de Romberg	0	1	1	2
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	< 1	2	< 1	1
Réduction de la numération leucocytaire	< 1	0	< 1	2
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Baisse de l'appétit	< 1	< 1	2	3
Hypercholestérolémie	< 1	1	1	1
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif				
Spasmes musculaires	< 1	1	1	2
Douleur au cou	< 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 la 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				
Dépression	1	2	2	2
Insomnie	1	2	2	1
Confusion mentale	1	0	2	3
Troubles 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 du tissu sous-cutané				
Prurit	1	3	2	3
Hyperhidrose	< 1	0	1	2

Tableau 2 : Fréquence des effets indésirables liés à la dose observés le plus souvent durant les essais comparatifs avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés à double insu chez des patients présentant des crises d'épilepsie partielles (effets observés chez au moins 1 % des patients de l'ensemble du groupe traité par lacosamide et plus fréquemment que dans le groupe placebo)

Catégorisation d'après MedDRA (terme privilégié)	Placebo n = 364 %	200 mg/jour n = 270 %	400 mg/jour n = 471 %	600 mg/jour n = 203 %
Diplopie	2	6	10	16
Vision trouble	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 augmentation de l'intervalle PR proportionnelle à la dose de lacosamide a été observée 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 comparatifs sur le traitement adjuvant menés auprès de patients qui présentaient des crises d'épilepsie partielles, 0,4 % (4/944) des patients du groupe lacosamide et 0 % (0/364) des sujets sous placebo ont présenté un bloc auriculoventriculaire du 1^{er} 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 lacosamide âgés de moins de 65 ans et 4,8 % (3/62) des patients traités par lacosamide de plus de 65 ans. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % (8/1393) des patients traités par lacosamide ont présenté un bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré asymptomatique considéré comme un effet indésirable, comparativement à 0 % (0/470) des patients sous placebo. Aucun bloc auriculoventriculaire du 2^e degré ou d'un degré supérieur n'a été observé chez les patients épileptiques traités par le lacosamide lors des essais comparatifs. Rares (< 0,1 %) étaient les cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e degré à avoir été rapportés lors des essais cliniques chez les patients souffrant de neuropathie diabétique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Cependant, des cas de blocs auriculoventriculaires du 2^e et du 3^e degré associés au traitement par le lacosamide ont été signalés après la commercialisation du médicament (voir **Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament**).

Syncope

Durant l'essai clinique sur la monothérapie ayant comparé lacosamide à la carbamazépine (à libération contrôlée), des cas de syncope ont été rapportés chez 7/444 (1,6 %) patients traités par 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 lacosamide à la carbamazépine (à libération contrôlée), le profil d'innocuité de 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% vs. 0.8%), de diarrhée (6.5% vs 1.3%) et de tremblements (6.5% vs. 0.3%) a été rapportée chez les personnes âgées comparés 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 lacosamide lors des essais cliniques comparatifs 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 présentant des crises partielles

La liste ci-dessous présente les effets indésirables survenus durant le traitement et signalés par les patients traités par lacosamide durant tous les essais cliniques réalisés auprès de personnes présentant des crises partielles, y compris les essais comparatifs et les études de prolongation menée en mode ouvert à long terme. Les effets présentés dans d'autres tableaux ou sections ne sont pas inclus.

Les effets indésirables inclus dans cette liste provenant des essais comparatifs se sont produits plus fréquemment sur le traitement actif que sur le placebo et / ou étaient basés sur la pharmacologie de lacosamide, de la fréquence supérieure à celle attendue dans la population, de la gravité et de la probabilité d'une relation au lacosamide. Les effets sont répertoriés par système ou par organe.

Systèmes sanguin et lymphatique : neutropénie, anémie

Système cardiaque : palpitations

Investigation: augmentation de l'alanine aminotransférase

Système nerveux : paresthésie, syndrome cérébelleux

Effets indésirables liés à l'administration intraveineuse du médicament

Les effets indésirables liés à l'administration de lacosamide par voie intraveineuse étaient généralement comparables aux effets observés avec la préparation orale. Un cas de bradycardie profonde (26 battements par minute [bpm] : tension artérielle de 100/60 mmHg) a été observé durant une perfusion de 15 minutes de lacosamide à 150 mg chez un patient qui prenait un bêtabloquant. La perfusion a été arrêtée, et l'état du patient est revenu à la normale.

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

Lors des essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant réalisés chez des patients présentant des crises partielles, le taux d'abandon du traitement en raison d'effets indésirables s'établissait à 8 % chez les patients qui ont reçu lacosamide à raison de 200 mg/jour et à 17 % chez ceux qui ont reçu la dose de 400 mg/jour (placebo : 5 %). À la dose de 600 mg/jour, 29 % des patients ont abandonné les études pour cause d'effets indésirables. Les effets ayant le plus souvent entraîné l'arrêt du traitement (≥ 1 % des patients de l'ensemble du groupe lacosamide et fréquence supérieure à celle observée avec le placebo) étaient les étourdissements, les troubles de la coordination, les vomissements, la diplopie, les nausées, les vertiges et la vision trouble. D'autres effets indésirables qui ont entraîné l'abandon du traitement (< 1 % des patients de l'ensemble du groupe lacosamide et fréquence supérieure à celle observée avec le placebo) touchaient généralement le système nerveux central et comprenaient les effets suivants : tremblements, nystagmus, fatigue, troubles de l'équilibre et troubles de l'attention.

Dans le cadre de l'essai clinique 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 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 lacosamide) étaient les étourdissements (1.4%).

Comparaison entre les sexes et les races : Le taux global d'effets indésirables était comparable entre les hommes et les femmes. Quoique le nombre de sujets n'appartenant pas à la race blanche fût restreint, aucune différence dans la fréquence des effets indésirables n'a été observée par rapport aux effets signalés chez les patients de race blanche.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques :

Des anomalies des résultats aux épreuves de la fonction hépatique ont été observées lors des essais cliniques comparatifs sur lacosamide réalisés chez des adultes présentant des crises partielles qui prenaient simultanément de 1 à 3 antiépileptiques. Une hausse des taux d'ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée chez 0,7 % (7/935) des patients traités par lacosamide et chez 0 % (0/356) des patients sous placebo. Un cas d'hépatite accompagnée d'une élévation des transaminases supérieure à 20 fois la LSN et d'une néphrite (protéinurie et présence de cylindres dans l'urine) a été signalé chez un sujet en bonne santé 10 jours après la fin du traitement par lacosamide. Les épreuves sérologiques de dépistage de l'hépatite virale se sont révélées négatives. Les taux de transaminases sont revenus à la normale en 1 mois sans qu'un traitement particulier soit nécessaire. Au moment de cet épisode, le taux de bilirubine était normal. L'apparition de l'hépatite et de la néphrite a été interprétée comme étant une réaction d'hypersensibilité tardive au lacosamide.

Risque d'emploi abusif et de pharmacodépendance

Aucun signe de risque d'emploi abusif du lacosamide n'a été observé dans trois modèles de rats. Suivant l'administration prolongée du médicament chez des rats et des chiens, aucune tolérance à l'effet pharmacologique du lacosamide n'a été signalée, et l'arrêt soudain du traitement n'a entraîné aucun symptôme de dépendance psychologique ou physique.

Lors d'une étude menée sur le risque d'emploi abusif chez l'être humain, l'administration de doses uniques de 200 mg et de 800 mg de lacosamide a entraîné des réponses subjectives révélant des effets euphorisants statistiquement différentes des réponses observées avec le placebo. À la dose de 800 mg, ces réponses ne pouvaient être distinguées sur le plan statistique des réponses obtenues lors de la prise de l'alprazolam. La durée des effets euphorisants suivant la prise du lacosamide était plus courte que lors de l'administration de l'alprazolam. Au cours de cette même étude, un taux élevé d'euphorie a également été rapporté en tant qu'effet indésirable à la suite de l'administration de doses uniques de 800 mg de lacosamide (15 % [5/34]) comparativement au placebo (0 %). C'était aussi le cas dans 2 études sur l'évaluation de la pharmacocinétique du médicament, où on a constaté un taux élevé d'euphorie suivant l'administration de doses uniques et de doses multiples de 300 à 800 mg de lacosamide (de 6 % [2/33] à 25 % [3/12]) comparativement au placebo (0 %). Toutefois, lorsque le lacosamide était administré à des doses thérapeutiques durant le programme de mise au point du médicament, le taux d'euphorie considéré comme un effet indésirable était inférieur à 1 %.

L'arrêt soudain 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 révélant une dépendance physique. Cependant, on ne peut exclure la possibilité d'apparition 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

Entre la première homologation de lacosamide à l'échelle internationale à partir du 29 août 2008 jusqu'au 28 février 2018, l'exposition au lacosamide totalise environ 1,424,796 années-patients. En plus des effets indésirables révélés durant les études cliniques et des effets énumérés

précédemment, les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament. Le tableau 3 présente les effets indésirables signalés dans les rapports de déclaration spontanée. Les pourcentages indiqués ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables déclarés au fabricant par le nombre estimé d'années-patients d'exposition au lacosamide. Comme les effets indésirables ont été signalés volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable. De plus, un lien de cause à effet entre lacosamide et ces effets n'a pas été clairement établi.

Tableau 3 : Effets indésirables déclarés spontanément

Effets indésirables	Fréquence déclarée		
	Peu fréquents < 1 % et ≥ 0,1 %	Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %	Très rares < 0,01 %
Troubles du système immunitaire			
Réactions d'hypersensibilité au médicament			X
Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes ¹			X
Troubles des systèmes sanguin 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
Tachyrythmie ventriculaire			X
Troubles hépatobiliaires			
Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique			X
Enzymes hépatiques accrues (> 2 fois la LSN)			X
Hépatite			X
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Hyponatrémie			X

Troubles du système nerveux			
Ataxie		X	
Syncope			X
Convulsions	X		
Troubles psychiatriques			
Euphorie			X
Tentative de suicide			X
Idées suicidaires		X	
Agressivité		X	
Agitation		X	
Trouble psychotique			X
Insomnie		X	
Hallucinations		X	
Troubles de la peau et des tissus			
Éruption cutanée		X	
Œdème de Quincke			X
Urticaire			X
Syndrome de Stevens-Johnson			X
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse			X
Alopécie			X

¹ Y compris le terme préféré connexe DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia Systemic Syndrome*)

Troubles cardiaques : On a signalé des cas de bloc auriculoventriculaire du 2^e ou du 3^e degré, de tachyarythmie ventriculaire, de fibrillation et de flutter auriculaire associés au traitement par le lacosamide après la commercialisation du produit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rythme cardiaque et troubles de la conduction**).

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 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 rapportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

NRA-LACOSAMIDE doit être utilisé avec prudence chez les patients traités au moyen de médicaments qui prolongent l'intervalle PR incluant les antiépileptiques bloquant le canal sodique, pregabaline et bêtabloquants et chez les patients traités par des antiarythmiques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rythme cardiaque et troubles de la conduction**).

Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses

Les résultats d'études *in vitro* portant sur le métabolisme du médicament ont révélé que le lacosamide ne stimule pas l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 à des concentrations (12,5 µg/ml) proches de la concentration plasmatique maximale chez l'être humain (10,9 µg/ml, C_{max}, état d'équilibre à la dose maximale de 400 mg/jour recommandée chez l'être humain). À des concentrations 10 fois supérieures (125 µg/ml), l'activité enzymatique était moins de 2 fois plus élevée. 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 lors de l'administration de 400 mg/jour. Les concentrations inhibitrices (CI₅₀) de la CYP3A4, de la CYP3A5, de la CYP2C9 et de la CYP1A1 par le lacosamide sont au moins 70 fois plus élevées que la C_{max} obtenue lors de l'administration de 400 mg/jour.

Des données *in vitro* portent à croire que le lacosamide a la capacité d'inhiber la CYP2C19 aux concentrations thérapeutiques (inhibition de 60 % à 25 µg/ml). Toutefois, une évaluation *in vivo* réalisée chez des sujets en bonne santé n'a révélé aucun effet inhibiteur du lacosamide (600 mg/jour administrés à raison de 300 mg 2 fois par jour) d'après les paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration d'une dose unique d'oméprazole (40 mg).

Le lacosamide est un substrat de la CYP2C19. La contribution relative d'autres isoformes du CYP ou d'enzymes n'appartenant pas à la classe du CYP au métabolisme du lacosamide demeure incertaine.

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

Comme moins de 15 % du lacosamide se lie aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'une interaction d'importance clinique avec d'autres médicaments par la compétition pour les sites de fixation protéiniques se produise.

Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses

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

L'absence d'interaction pharmacocinétique n'écarte pas la possibilité d'interactions pharmacodynamiques, particulièrement avec les médicaments qui modifient la conduction cardiaque.

Interactions médicament-médicament

Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants :

Effet d’NRA-LACOSAMIDE sur les anticonvulsivants pris en concomitance : L’administration de lacosamide à raison de 400 mg/jour chez des sujets en bonne santé n’a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l’acide valproïque à 600 mg/jour et de la carbamazépine à 400 mg/jour.

On a démontré au cours des études comparatives avec placebo portant sur le traitement adjuvant réalisées chez des patients présentant des crises partielles que les concentrations plasmatiques à l’état d’équilibre du lévétiracétam, de la carbamazépine, de la carbamazépine-époxyde, 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 n’étaient pas modifiées par la prise de 200 à 600 mg/jour de lacosamide .

Effet des anticonvulsivants pris en concomitance sur NRA-LACOSAMIDE:

Des études portant sur les interactions médicament-médicament menées chez des sujets en bonne santé ont montré que 600 mg/jour d’acide valproïque n’avaient aucun effet sur la pharmacocinétique de lacosamide administré à raison de 400 mg/jour. De la même façon, 400 mg/jour de carbamazépine n’ont pas modifié les paramètres pharmacocinétiques de lacosamide (400 mg/jour) lors d’une étude chez des sujets sains. Selon les résultats d’une analyse de population, de faibles réductions (d’environ 25 %) des concentrations plasmatiques de lacosamide ont été observées chez les patients présentant des crises d’épilepsie partielles lorsque le lacosamide (200 à 600 mg/jour) était administré en concomitance avec la carbamazépine, le phénobarbital ou la phénytoïne.

Études sur les interactions médicament-médicament réalisées avec d’autres agents :

Digoxine

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

Metformine

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

Oméprazole

L’oméprazole est un substrat et un inhibiteur de la CYP2C19.

L’administration concomitante de l’oméprazole (40 mg une fois par jour) a fait augmenter l’ASC de lacosamide (300 mg, dose unique) de 19 %; il est peu probable que cette variation soit significative sur le plan clinique. Le lacosamide (600 mg/jour) n’a pas modifié la pharmacocinétique d’une dose unique d’oméprazole (40 mg) chez les sujets sains.

Midazolam

Le midazolam est un substrat de la CYP3A4.

L'administration d'une dose unique de 200 mg ou de doses répétées de 400 mg/jour (200 mg, 2 f.p.j.) de lacosamide à des sujets en bonne santé n'a eu, sur le plan clinique, aucun effet significatif sur l'ASC du midazolam, bien qu'on ait observé une légère augmentation de la C_{max} au fil du temps (30 % après 13 jours).

Warfarine

L'administration en concomitance d'une dose unique de warfarine à 25 mg et de lacosamide à 400 mg/jour (200 mg, 2 fois par jour) chez des sujets en bonne santé n'a révélé aucun changement clinique significatif de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie de la warfarine.

Contraceptifs oraux

Une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des femmes en bonne santé n'a révélé aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre le lacosamide (400 mg/jour) et deux contraceptifs oraux : l'éthinylestradiol (0,03 mg) et le lévonorgestrel (0,15 mg). Les concentrations de progestérone n'ont pas été modifiées lorsque les médicaments étaient administrés en concomitance (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes aptes à procréer / contraception**).

Interactions médicament-aliment

Lacosamide est complètement absorbé après son administration par voie orale. Les aliments ne modifient ni la vitesse ni le degré d'absorption de lacosamide.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Aucun effet du médicament n'a été observé au cours des épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations générales

Lacosamide peut être pris avec ou sans aliments.

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, Posologie recommandée et réglage posologique**.

Posologie recommandée et réglage posologique

Monothérapie

La dose de départ recommandée d'NRA-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 d'NRA-LACOSAMIDE \geq 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 de départ recommandée d'NRA-LACOSAMIDE est de 50 mg 2 fois par jour, avec ou sans nourriture. Elle devrait être portée à la dose thérapeutique initiale de 100 mg 2 fois par jour après une semaine. Selon la réponse au traitement et la tolérabilité de ce dernier, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg 2 fois par jour). Les doses supérieures à 400 mg/jour n'offrent aucun bienfait additionnel et sont associées à la survenue d'effets indésirables plus graves et nettement plus fréquents; elles ne sont donc pas recommandées (voir **SURDOSAGE**, **Surdosage non aigu chez les Humains**).

Arrête du traitement

Si le traitement par NRA-LACOSAMIDE doit être abandonné, on recommande que l'arrêt se fasse de façon graduelle (p. ex. en diminuant la dose quotidienne de 200 mg par semaine), conformément à la pratique clinique actuelle.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Aucun réglage de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] > 30 ml/min). On recommande qu'une dose maximale de 300 mg/jour soit administrée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. L'augmentation graduelle de la dose doit être réalisée avec prudence chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, **Populations particulières et états pathologiques**, **Insuffisance rénale**).

Une séance d'hémodialyse de 4 heures abaisse l'ASC de lacosamide de quelque 50 %. Par conséquent, on peut envisager d'administrer une dose jusqu'à 50 % plus élevée après une hémodialyse. Comme on ne dispose que de données cliniques limitées chez les sujets non atteints d'épilepsie (n = 8) et d'aucune donnée chez les patients atteints d'épilepsie et qu'en outre, on sait qu'un métabolite (sans activité pharmacocinétique connue) s'accumule, il faut user de prudence au cours du traitement des patients atteints d'insuffisance rénale terminale.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'augmentation de la dose doit être réalisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La dose maximale recommandée chez ces patients est de 300 mg/jour. Comme la pharmacocinétique d'NRA-LACOSAMIDE n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave, l'emploi du médicament n'est pas

recommandé chez cette population (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique**).

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les données cliniques sur l'utilisation de lacosamide chez les patients âgés épileptiques sont limitées. Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire chez la personne âgée, il faut faire preuve de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement se traduisant par une augmentation de l'ASC des concentrations plasmatiques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans)

Comme l'innocuité et l'efficacité de lacosamide n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans), l'emploi de cet agent n'est pas indiqué chez ces patients (voir **INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose d'NRA-LACOSAMIDE, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, à moins que l'heure de la prochaine dose n'approche. Le cas échéant, il doit attendre le moment prévu pour la prochaine dose. Il ne doit pas prendre 2 doses en même temps.

Pour la prise en charge d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

SURDOSAGE

Signes, symptômes et données de laboratoire propres au surdosage aigu chez l'être humain

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

Les catégories d'événements indésirables expérimentés par les patients exposés à un surdosage aigu de lacosamide durant les essais cliniques réalisés avant la commercialisation du médicament étaient pour la plupart similaires à ceux observés chez les patients ayant reçu une dose thérapeutique de lacosamide .

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 a été signalé lors d'un essai clinique. Un patient s'est administré 12000 mg de lacosamide en concomitance avec des doses élevées de zonisamide, de topiramate et de gabapentine. Le patient était initialement comateux, a présenté un bloc AV du 2^{ème} degré ainsi que des convulsions, et a été hospitalisé. Une électroencéphalographie a révélé des ondes dénotant l'épilepsie. Le patient s'est remis 2 jours plus tard. Sur les 9 cas reportés de surdosage aigu de lacosamide > 800 mg au cours des essais cliniques comparatifs réalisés avant la commercialisation du médicament, aucun surdosage n'a entraîné la mort.

Une diminution de l'acuité visuelle a été signalée dans un cas de surdosage au lacosamide (1050 mg/j) lors d'un essai clinique. L'événement a été considéré comme nonsérieux et s'est résolu le jour suivant.

Après la commercialisation du médicament, les événements ayant été rapportés à la suite de surdosages aigus dont les doses allaient de 800 mg à 12000 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 cas de convulsions et de perte de conscience ont également été rapportés après la commercialisation du médicament suite à des surdosages aigus de lacosamide dont les doses allaient de 400 mg à 1200 mg.

Surdosage non aigu chez les humains

Des surdosages non aigus de lacosamide ont également été rapportés. La grande majorité de ces cas ont été notés chez des patients ayant reçu des doses quotidiennes de lacosamide ≤ 800 mg pour des durées variées. Les effets indésirables observés après administration de doses supra-thérapeutiques comprennent : troubles de la vision (vue brouillée, diplopie, nystagmus) arythmie cardiaque, état de mal épileptique, convulsions et augmentation de la fréquence et de la durée des crises. Par exemple, dans un cas, après avoir reçu lacosamide 900 mg/j pendant 23 jours, un patient a expérimenté une augmentation de la durée et de la fréquence des crises. La dose journalière maximale recommandée de lacosamide est de 400 mg en traitement adjuvant et de 600 mg en monothérapie chez les patients souffrant de crises épileptiques partielles. Des doses plus élevées ne sont pas recommandées (voir **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

Traitement ou prise en charge des cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique de lacosamide. Les mesures standard de décontamination doivent être mises en œuvre. Les soins de soutien généraux sont indiqués, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état du patient. On doit communiquer avec un centre antipoison pour obtenir l'information la plus récente concernant la prise en charge des cas de surdosage de lacosamide . Telle qu'elle est normalement pratiquée, l'hémodialyse permet d'éliminer une quantité considérable de lacosamide (réduction de l'exposition générale d'environ 50 % en 4 heures). Même si elle n'a pas été pratiquée dans les quelques cas connus de surdosage, l'hémodialyse peut être justifiée selon l'état du patient ainsi qu'en cas d'insuffisance rénale importante.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mécanisme précis par lequel le lacosamide exerce son effet anticonvulsivant chez l'être humain demeure inconnu (se reporter à la Monographie de produit, Partie II : PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie préclinique, pour obtenir un exposé des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal).

Pharmacodynamie

Une analyse de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie (efficacité) a été réalisée à partir de données groupées provenant de 3 essais comparatifs sur le traitement adjuvant visant à établir l'efficacité de VIMPAT contre les crises d'épilepsie partielles. Elle a révélé que l'exposition au lacosamide est corrélée à la diminution de la fréquence des crises d'épilepsie. Cependant, lors d'analyses groupées, il semblait que, dans le cadre d'un traitement adjuvant, les doses supérieures à 400 mg/jour n'apportaient aucun bienfait additionnel et étaient associées à des effets indésirables plus graves et nettement plus fréquents.

Électrophysiologie cardiaque

Les effets de lacosamide sur l'électrocardiographie ont été établis au cours d'une étude de pharmacologie clinique à répartition aléatoire et à double insu au cours desquelles des ECG ont été réalisées chez 247 sujets en bonne santé. Un traitement continu par lacosamide administré par voie orale à raison de 400 et de 800 mg/jour a été comparé à la prise d'un placebo et d'un traitement actif de référence (400 mg de moxifloxacine). Lacosamide n'a pas prolongé l'intervalle QTc et n'a eu aucun effet lié à la dose ou d'importance clinique sur la durée de l'intervalle QRS. Lacosamide a toutefois entraîné un allongement lié à la dose de l'intervalle PR moyen. À l'état d'équilibre, la durée de l'intervalle PR moyen maximal observé 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 400 mg/jour et de 11,9 ms dans le groupe traité par 800 mg/jour.

Chez les patients présentant des crises partielles qui ont participé aux essais comparatifs sur le traitement adjuvant, la prolongation maximale de l'intervalle PR corrigée en fonction du placebo était de 3,1 ms dans le groupe sous lacosamide à 400 mg/jour. Dans le cas des participants atteints de neuropathie diabétique recevant le médicament à la dose citée précédemment, cette prolongation s'établissait à 8,3 ms (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de 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 sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez les sujets en bonne santé est présenté au tableau 4.

Après son administration par voie orale, le lacosamide est complètement absorbé et subit un effet de premier passage négligeable qui entraîne une biodisponibilité absolue élevée d'environ 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales de lacosamide sont atteintes environ 0,25 à 4 heures après l'administration orale du médicament, dont la demi-vie est d'environ 13 heures. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après l'administration du médicament 2 fois par jour durant 3 jours. La pharmacocinétique de lacosamide est proportionnelle à la dose (100-800 mg), ne varie pas en fonction du temps et montre de faibles variations intra-individuelles et interindividuelles. Comparativement au lacosamide, son principal métabolite, l'O-desméthyl-lacosamide, montre un T_{max} (0,5 à 12 heures) et une demi-vie d'élimination (15-23 heures) plus longs, mais n'exerce aucune activité pharmacologique connue.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez les sujets en bonne santé

	C_{max} (µg/ml) Moyenne arithmétique	t_{1/2} (h) Moyenne arithmétique	ASC_T (µg/ml*h) Moyenne arithmétique	T_{max} (h) médian (min. – max.)
Comprimé à 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 du lacosamide en comprimés pris par voie orale est d'environ 100 %. La concentration plasmatique du lacosamide inchangé augmente rapidement et atteint la C_{max} environ 0,25 à 4 heures après l'administration orale de la dose. Les aliments ne modifient pas la vitesse ni le degré d'absorption du médicament.

La concentration plasmatique augmente de façon proportionnelle à la dose après l'administration orale (100-800 mg).

Distribution : Le volume de distribution 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. Près de 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 sous forme inchangée (approximativement 40 % de la dose) et son métabolite O-desméthyl-lacosamide (moins de 30 %), qui n'exerce aucune activité pharmacologique connue. Une fraction polaire de structure inconnue a également été décelée dans l'urine (environ 20 %) et également en quantité infime (0-2 %) dans le plasma de certains sujets. De faibles quantités (0,5-2 %) d'autres métabolites ont aussi été détectées dans l'urine. L'exposition plasmatique (ASC) au principal métabolite, l'O-desméthyl-lacosamide, s'établit à environ 15 % de celle du médicament, le lacosamide.

La CYP2C19, la CYP2C9 et la CYP3A4 sont principalement responsables de la formation du métabolite O-desméthyl-lacosamide. Cependant, aucune différence significative sur le plan clinique n'a été relevée quant à l'exposition au lacosamide lorsqu'on a comparé la pharmacocinétique de ce dernier chez les métaboliseurs rapides (qui présentent une CYP2C19 fonctionnelle) et les métaboliseurs lents (carencés en CYP2C19 fonctionnelle). De plus, un essai sur l'interaction avec l'oméprazole (inhibiteur de la CYP2C19) n'a révélé aucune variation cliniquement significative des concentrations plasmatiques du lacosamide, ce qui traduit l'importance mineure de cette voie métabolique. On n'a cerné aucun autre enzyme qui jouait un rôle dans le métabolisme du lacosamide.

Élimination : Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation générale par excrétion et biotransformation rénales. Après l'administration orale et intraveineuse de 100 mg de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la dose radioactive 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 ou encore par l'utilisation de la voie intraveineuse. La pharmacocinétique du lacosamide est proportionnelle à la dose, ne varie pas en fonction du temps et montre de faibles variations intra-individuelles et interindividuelles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après l'administration du médicament 2 fois par jour durant 3 jours. La concentration plasmatique augmente en fonction d'un facteur d'accumulation d'environ 2.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

Sexe : Les essais cliniques sur lacosamide ont permis de montrer que le sexe n'influe pas de façon significative sur la pharmacocinétique du lacosamide .

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

Insuffisance rénale : Le lacosamide et son principal métabolite sont surtout éliminés de la circulation générale par voie rénale.

L'ASC du lacosamide a augmenté d'environ 25 % chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère (Cl_{Cr} 50-80 ml/min) et modérée (Cl_{Cr} 30-50 ml/min) et d'environ 60 % chez les patients dont l'insuffisance rénale est grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min) comparativement aux patients dont la fonction rénale est normale ($Cl_{Cr} > 80$ ml/min), alors que la C_{max} est demeurée inchangée. On estime qu'aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les sujets dont la fonction rénale est légèrement ou modérément atteinte. L'administration d'une dose maximale de 300 mg/jour est recommandée en présence d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} \leq 30$ ml/min) ou terminale.

Hémodialyse

L'hémodialyse élimine efficacement le lacosamide du plasma, puisqu'une séance de 4 heures réduit l'ASC de lacosamide d'environ 50 %. Par conséquent, il faut envisager d'administrer une dose jusqu'à 50 % plus élevée après une hémodialyse. L'augmentation de la dose doit être effectuée avec prudence chez tous les patients en présence d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique : Le lacosamide est métabolisé. Les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ont montré des concentrations plasmatiques de

lacosamide accrues (ASC d'environ 50 % à 60 % supérieures à l'ASC observée chez les sujets en bonne santé). On recommande que la dose maximale administrée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée soit de 300 mg/jour. L'augmentation de la dose doit être réalisée avec prudence, et une surveillance étroite s'impose chez ces patients. Les patients qui présentent à la fois une insuffisance rénale et hépatique, quelle qu'en soit la gravité, doivent faire l'objet d'un suivi étroit durant le réglage de la dose.

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

Polymorphisme de la CYP2C19 : On n'a observé aucune différence pertinente sur le plan clinique quant aux paramètres pharmacocinétiques du lacosamide entre les métaboliseurs lents (carencés en CYP2C19) et les métaboliseurs rapides. Les résultats recueillis lors d'un essai mené chez des métaboliseurs lents (n = 4) et des métaboliseurs rapides (n = 8) ont montré que les concentrations plasmatiques de lacosamide étaient comparables chez les deux groupes de patients, mais que les concentrations plasmatiques du métabolite O-desméthyl-lacosamide et sa quantité excrétée dans l'urine étaient de 70 % moindre chez les métaboliseurs lents comparativement aux métaboliseurs rapides.

STABILITÉ ET CONSERVATION

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NRA-LACOSAMIDE: comprimés

Les comprimés pelliculés d'NRA-LACOSAMIDE se présentent comme suit :

Comprimé dosé à 50 mg : Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE renfermant 50 mg de lacosamide sont roses, ovales, et portent l'inscription «L» sur un côté et « 50 » sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 60, 180, et 1000 comprimés, ainsi qu'en carton d'emballage contenant les plaquettes alvéolées (en chlorure de polyvinyle [PVC] et en polychlorure de vinylidène [PVDC], scellées avec du papier d'aluminium) de 14 comprimés.

Comprimé dosé à 100 mg : Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE renfermant 100 mg de lacosamide sont jaune foncé, ovales, et portent l'inscription «L» sur un côté et « 100 » sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de PEHD contenant 60, 180 et 1000 comprimés, ainsi qu'en carton d'emballage contenant les plaquettes alvéolées (en chlorure de polyvinyle (PVC) et en polychlorure de vinylidène (PVDC), scellées avec du papier d'aluminium) de 14 comprimés.

Comprimé dosé à 150 mg : Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE renfermant 150 mg de

lacosamide sont de couleur saumon, ovales et portent l'inscription «L» sur un côté et « 150 » sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de PEHD contenant 60, 180 et 1000 comprimés, ainsi qu'en carton d'emballage contenant les plaquettes alvéolées (en chlorure de polyvinyle (PVC) et en polychlorure de vinyle (PVDC), scellées avec du papier d'aluminium) de 14 comprimés.

Comprimé dosé à 200 mg : Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE renfermant 200 mg de lacosamide sont bleus, ovales et portent l'inscription «L» sur un côté et « 200 » sur l'autre. Ils sont offerts en flacons de PEHD contenant 60, 180 et 1000 comprimés, ainsi qu'en carton d'emballage contenant les plaquettes alvéolées (en chlorure de polyvinyle (PVC) et en polychlorure de vinyle (PVDC), scellées avec du papier d'aluminium) de 14 comprimés.

Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE renferment les ingrédients non médicinaux suivants : silice anhydre colloïdale, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, lécithine, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, talc, dioxyde de titane et les colorants énumérés ci-après.

Les comprimés d'NRA-LACOSAMIDE sont offerts sous forme de comprimés gravés et contiennent les colorants suivants :

Comprimés à 50 mg : oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, bleu FD&C n°2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium

Comprimés à 100 mg : oxyde de fer jaune

Comprimés à 150 mg : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir

Comprimés à 200 mg : bleu FD&C n°2 / carmin d'indigo sur substrat d'aluminium

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

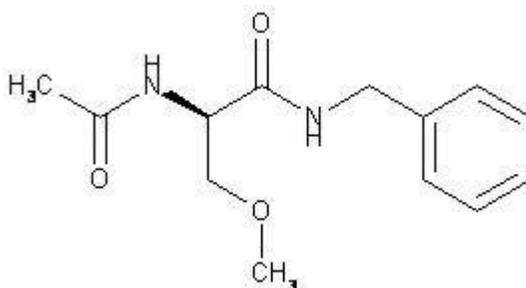
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lacosamide

Nom chimique : (2*R*)-2-acétamido-*N*-benzyl-3-méthoxypropionamide (UICPA)

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₃H₁₈N₂O₃; 250,30 kDa

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le lacosamide est une poudre dont la couleur va de blanc à jaune pâle. Elle est très peu soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'acétonitrile et l'éthanol. Le point de fusion du lacosamide se situe entre 140 et 146 °C. La rotation optique spécifique du lacosamide dans le méthanol à 25 °C se situe entre +14° et +18°.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Sommaire des études de bioéquivalence des comprimés 200 mg d'*NRA*-LACOSAMIDE (Lacosamide) à *Pr*VIMPAT[®] (Lacosamide) comprimés de 200 mg.

Une étude croisée de biodisponibilité à insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à deux séquences, à dose orale unique a été menée avec un comprimé à 200 mg d'*NRA*-LACOSAMIDE (Lacosamide, Nora Pharma Inc.) et un comprimé à 200 mg *Pr*VIMPAT[®] (Lacosamide, UCB Canada Inc) chez 26 humains adultes, sains et à jeun.

Le sommaire des données pour lacosamide est présenté dans le tableau ci-dessous:

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ

Lacosamide (1 × 200 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes Géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (µg.h/mL)	110.13 111.76 (17.5)	107.93 109.33 (16.7)	101.8	99.8 - 103.8
ASC _I (µg.h/mL)	114.09 116.11 (19.2)	112.30 114.12 (18.8)	101.4	99.5 - 103.4
C _{max} (µg/mL)	5.80 5.88 (17.3)	5.83 5.91 (17.2)	98.6	94.2 – 103.2
T _{max} ‡ (h)	1.333 (0.250 - 4.000)	1.500 (0.250 - 3.500)		
t _{1/2} € (h)	14.738 (17.8)	15.066 (23.7)		

* Comprimés à 200 mg d’NRA-LACOSAMIDE (Lacosamide) manufacturés par Nora Pharma Inc.

†Pr Comprimés à 200 mg de PrVIMPAT® (Lacosamide) manufacturés par UBC Canada Inc et achetés au Canada.

‡ Exprimé sous forme de moyenne (min-max)

€ Exprimé uniquement sous forme de moyenne arithmétique (CV%)

Monothérapie

Données démographiques et modalités des essais

L’efficacité de 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 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 lacosamide et la carbamazépine (à libération contrôlée). Les patients ont commencé leur traitement par 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 de 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 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

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 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 5 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 lacosamide (73,6 %) et le groupe carbamazépine (à libération contrôlée) (69,7 %).

Tableau 5 : 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	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 = lacosamide à 200 mg/jour ou CBZ-CR à 400 mg/jour; niveau de dose 2 = lacosamide à 400 mg/jour ou CBZ-CR à 800 mg/jour; niveau de dose 3 = lacosamide 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 modalités des essais

L'efficacité de lacosamide comme traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles a été établie lors de 3 essais multicentriques de 12 semaines, comparatifs avec placebo et menés à double insu après répartition aléatoire chez 944 adultes qui ont reçu le lacosamide et 364 adultes qui ont reçu le placebo. Les patients présentaient des crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisation secondaire, et leur état n'était pas adéquatement maîtrisé malgré la prise de 1 à 3 anticonvulsivants pris en concomitance. Durant une période initiale de 8 semaines, les patients présentaient au moins 4 crises d'épilepsie partielles par 28 jours, le temps écoulé sans survenue d'une crise ne dépassant pas 21 jours. Les patients des 3 essais étaient âgés de 16 à 71 ans (moyenne : 38,6 ans) et étaient épileptiques depuis 24 ans en moyenne. Au départ, la fréquence médiane des crises s'inscrivait entre 10 et 17 par période de 28 jours. Au total, 10 patients de 16 et 17 ans ont pris part aux essais. Les femmes comptaient pour 51 % des participants. Dans l'ensemble, 84 % des patients prenaient de 2 à 3 anticonvulsivants en concomitance. Parmi ces patients, 18 % recevaient également un traitement par stimulation du nerf vague.

L'essai 1 visait à comparer les doses de 200, de 400 et de 600 mg/jour de lacosamide et un placebo administrés respectivement chez 107, 108, 106 et 97 patients, respectivement. L'essai 2 avait pour objectif de comparer les doses de 400 et de 600 mg/jour de lacosamide et un placebo administrés respectivement chez 204, 97 et 104 patients répartis aléatoirement. Enfin, l'étude 3 avait pour but de comparer les doses de 200 et de 400 mg/jour de lacosamide et un placebo

administrés chez 163, 159 et 163 patients répartis aléatoirement. Après la phase initiale de 8 semaines, les patients ont été répartis aléatoirement et ont entrepris le traitement à la dose de 100 mg/jour (50 mg, 2 fois par jour), qui a ensuite été augmentée chaque semaine par paliers de 100 mg/jour jusqu'à l'atteinte de la dose cible (une diminution de 100 mg/jour de lacosamide ou du placebo en une étape était permise en cas d'effets indésirables intolérables à la fin de la période de réglage de la dose). La phase de réglage de la dose a duré 6 semaines dans les essais 1 et 2, et 4 semaines dans l'essai 3. À la suite de la phase de réglage de la dose, les patients ont reçu une dose stable de lacosamide pendant 12 semaines (phase d'entretien). Parmi les patients qui recevaient lacosamide, 76 % ont pris le médicament jusqu'à la fin de la phase de traitement (phases de réglage de la dose et d'entretien).

Le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité des 3 essais était la diminution, entre le début de l'essai et la phase d'entretien, de la fréquence des crises d'épilepsie par 28 jours dans les groupes traités par lacosamide comparativement au groupe 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 au placebo constituait un paramètre secondaire.

Résultats des essais

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 lors du traitement par lacosamide aux doses de 200 mg/jour (essai 3), de 400 mg/jour (essais 1, 2 et 3) et de 600 mg/jour (essais 1 et 2). Les taux de réponse à 50 % obtenus grâce aux doses de 400 et de 600 mg/jour de lacosamide étaient statistiquement significatifs comparativement au placebo (voir le tableau 6).

Tableau 6 : 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 (population en intention de traiter)

Essai	Résultats sur l'efficacité	Anticonvulsivants + placebo	Anticonvulsivants + Lacosamide (mg/jour)		
			200	400	600
1	n % médian de réduction Réponse à 50 %	96 10 % 21,9 %	107 26 % 32,7 %	107 39 %** 41,1 %**	105 40 %** 38,1 %*
2	n % médian de réduction Réponse à 50 %	104 20,8 % 18,3 %	-- -- --	201 37,3 %** 38,3 %**	97 37,8 %** 41,2 %**
3	n % médian de réduction Réponse à 50 %	159 20,5 % 25,8 %	160 35,3 %* 35,0 %	158 36,4 %* 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 de réglage de la dose + phase d'entretien) a également été observée aux doses de 200 mg/jour (essai 3), de 400 mg/jour (essais 1, 2 et 3) et de 600 mg/jour (essais 1 et 2) de lacosamide comparativement au placebo. Le taux de réponse à 50 % dans les groupes traités par lacosamide à 400 mg et à 600 mg/jour était aussi significatif sur le plan statistique par rapport au placebo.

Aucune différence significative entre les sexes n'a été relevée au chapitre de 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 provoque l'inactivation lente des canaux sodiques potentiel-dépendants, entraînant ainsi une diminution de l'hyperexcitabilité des membranes neuronales et l'inhibition des décharges neuronales répétées. Le lacosamide a exercé un effet protecteur contre les crises dans de nombreux modèles de crises

d'épilepsie partielles et de crises généralisées primaires ainsi que de retard de l'embrassement chez les rongeurs (souris et rats). Lors d'expériences non cliniques sur l'emploi du lacosamide en association avec le lévétiracétam, la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate, la lamotrigine, le topiramate ou la gabapentine, on a observé des effets anticonvulsivants synergiques ou additifs. Le lacosamide n'était pas efficace contre l'absence épileptique chez le modèle de rat WAG/Rij et a causé une légère augmentation liée à la dose du nombre de décharges de pointes caractéristiques relevées à l'EEG pendant 1 heure après l'administration par voie intrapéritonéale de doses uniques de 3 à 30 mg/kg. Un phénomène semblable est également survenu chez le rat WAG/Rij ayant reçu d'autres anticonvulsivants, soit la phénytoïne et la carbamazépine.

Une étude de pharmacologie visant à établir l'innocuité du lacosamide administré par voie intraveineuse à raison de 2 à 12 mg/kg chez des beagles anesthésiés a révélé des prolongations temporaires de l'intervalle PR et du complexe QRS ainsi qu'un abaissement de la tension artérielle, probablement causés par un effet cardiodépresseur déterminé par une diminution du débit cardiaque. On a pu prouver l'existence d'une relation dose-effet. Un chien ayant reçu une dose élevée (12 mg/kg) est mort en raison d'une chute marquée et soutenue de la tension artérielle suivie d'un arrêt cardiaque. À une dose faible, ces variations transitoires ont pu être observées à l'intérieur de la même gamme de concentrations plasmatiques de lacosamide qu'après l'administration de la dose maximale recommandée sur le plan clinique (300 mg 2 fois par jour). Une baisse progressive de la tension artérielle systolique, diastolique et moyenne a également été observée chez le macaque de Buffon sous anesthésie ayant reçu par voie intraveineuse jusqu'à 4 doses séquentielles de 15 mg/kg de lacosamide. Des chiens anesthésiés ayant reçu des doses de 15 à 45 mg/kg (en 1 à 3 doses séquentielles) par voie intraveineuse et des singes anesthésiés ayant reçu des doses de 30 à 120 mg/kg (en 1 à 4 doses séquentielles) par voie intraveineuse ont présenté un ralentissement de la conductivité auriculaire et ventriculaire, un bloc auriculoventriculaire ainsi qu'une dissociation auriculoventriculaire. Lors d'une épreuve *in vitro* réalisée sur des cellules HEK293 qui expriment le gène hERG (*human-ether-à-go-go related gene*) de façon stable, une faible inhibition de 7 % des courants des canaux potassiques hERG n'a été relevée qu'à la concentration la plus élevée (3000 µmol/l) ayant été évaluée. Ce phénomène concorde avec l'absence de variation de l'intervalle QT observée lors des études de pharmacologie réalisées chez le chien et le singe pour déterminer l'innocuité du lacosamide.

TOXICOLOGIE

Au cours des études de toxicologie, les concentrations plasmatiques de lacosamide obtenues étaient comparables ou seulement marginalement supérieures aux concentrations observées en clinique, ce qui ne laisse qu'une marge d'exposition faible ou inexistante chez l'humain.

Toxicité aiguë

Les résultats d'études sur la toxicité aiguë du lacosamide administré par voie orale révèlent une dose sans effet observable (DSEO) de 31,6 mg/kg chez la souris et le rat. La dose létale à 50 % (DL₅₀) estimée s'établissait à 383 et à 253 mg/kg chez la souris et le rat. Après l'administration par voie intraveineuse, la DSEO était de 10 et de 25 mg/kg, et la DL₅₀ estimée s'établissait à 178 et à > 100 mg/kg respectivement chez la souris et le rat. Lors des études de toxicité aiguë, les signes cliniques de toxicité observés aux doses élevées comprenaient des effets

pharmacodynamiques exagérés du lacosamide sur le système nerveux central tels qu'une diminution de la motilité, une ataxie, une position abdominale ou latérale, une perte du réflexe de redressement, une baisse du tonus musculaire, une faiblesse des pattes arrières, des tremblements, une dyspnée et des convulsions.

Toxicité à long terme

Au cours d'études sur l'administration de doses répétées par voie orale, le lacosamide a causé des convulsions chez la souris, le rat, le lapin et le chien après l'exposition à une C_{max} seulement un peu supérieure, en général, à la C_{max} à l'état d'équilibre de 14,5 µg/mL obtenue après l'administration en clinique de la dose maximale recommandée chez l'être humain (300 mg, 2 fois par jour). Les rapports de la C_{max} étaient aussi faibles que 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 aussi faibles que 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 la survenue de convulsions. Ces dernières apparaissaient habituellement en présence d'un ou plusieurs autres signes cliniques marqués, notamment des tremblements, une ataxie, une hypoactivité et une position en décubitus, ces signes étant également survenus à des doses non associées à l'apparition de convulsions.

Comme lors des études de pharmacologie visant à établir 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, où 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 qui a été observée chez l'être humain ayant reçu la dose maximale recommandée (300 mg, 2 fois par jour).

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 volume 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. Mise à part l'hypertrophie des hépatocytes, aucune autre modification histopathologique n'a été relevée.

Études sur la reproduction

Lors d'études visant à évaluer les effets toxiques possibles du lacosamide sur la reproduction et le développement des rongeurs et des lapins, on n'a noté aucun effet tératogène, mais un nombre accru de petits mort-nés ou décédés durant la période périnatale, ainsi qu'une légère diminution du nombre de petits vivants par portée et du poids des petits lorsque des doses toxiques pour la mère correspondant à une exposition plasmatique significative sur le plan clinique ont été administrées chez la rate. Comme une exposition supérieure ne pouvait être testée chez l'animal en raison de la toxicité maternelle, les données demeurent insuffisantes pour caractériser pleinement l'effet toxique chez l'embryon et le fœtus ainsi que le pouvoir tératogène du lacosamide. Des études réalisées chez des rates gravides ont révélé que le lacosamide et/ou ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire.

L'administration du lacosamide (30, 90 ou 180 mg/kg/jour) par voie orale à des rats durant les périodes néonatale et juvénile du développement postnatal a entraîné une diminution du poids du

cerveau et 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. Cependant, les effets indésirables possibles sur le développement du système nerveux central ne peuvent être écartés. On estime généralement que le début de la période postnatale chez le rat correspond à la fin de la grossesse chez l'humain en ce qui concerne le développement cérébral. La dose sans effet neurotoxique sur le développement du rat était associée à une ASC des concentrations plasmatiques de lacosamide environ 0,4 fois supérieure à celle qui a été observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée pour les humains de 600 mg/jour.

Pouvoir cancérogène

Aucun signe d'effet cancérogène lié au médicament n'a été relevé chez la souris ou le rat. Ces derniers ont reçu le lacosamide 1 fois par jour par voie orale pendant 104 semaines à des doses entraînant une exposition plasmatique (ASC) pouvant être respectivement jusqu'à 1 et 2,3 fois supérieures (respectivement) à l'ASC plasmatique obtenue chez l'être humain à la dose maximale recommandée pour les humains (600 mg/jour).

Pouvoir mutagène

Les résultats au test d'Ames *in vitro*, au test du micronoyau *in vivo* chez la souris et au test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* se sont révélés négatifs. Lors des tests réalisés *in vivo*, l'exposition plasmatique (ASC) était jusqu'à environ 3 fois supérieure à l'ASC plasmatique observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée (600 mg/jour). Le lacosamide a produit une réponse positive au test *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; 48(7): 1308-1317. (Essai 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, n° 1, p. 21-42.
- Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaiciene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008; 49(3):418-424.
- 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. (Essai 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. (Essai 3)
- VIMPAT® Product Monograph, UCB Canada Inc., Submission Control No: 218312. Date of Revision: October 11, 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

P^rNRA-LACOSAMIDE Comprimés de lacosamide

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de lacosamide pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'NRA-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 :

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

Les effets de ce médicament :

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

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

Ne prenez pas NRA-LACOSAMIDE si :

- vous êtes allergique au lacosamide ou à n'importe lequel des ingrédients d'NRA-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 :

Lacosamide

Les ingrédients non médicinaux :

Ingrédients non médicinaux des comprimés d'NRA-LACOSAMIDE : Silice anhydre colloïdale, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose hydroxypropylcellulose faiblement substituée, lécithine, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, stéarate de magnésium, talc, et les pigments colorants.

Comprimés à 50 mg : oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir, bleu FD&C n°2 /carmin d'indigo sur substrat d'aluminium

Comprimés à 100 mg : oxyde de fer jaune

Comprimés à 150 mg : oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir

Comprimés à 200 mg : bleu FD&C n°2 /carmin d'indigo sur substrat d'aluminium

La présentation :

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

NRA-LACOSAMIDE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

NRA-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 user de prudence 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 NRA-LACOSAMIDE a sur vous. Demandez au médecin à quel moment vous pourrez reprendre ce genre d'activités.

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

Un petit nombre de personnes traitées par des anticonvulsivants tels que NRA-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 NRA-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 NRA-LACOSAMIDE pourrait être dangereux pour un enfant à naître. Vous et votre médecin devrez décider si NRA-LACOSAMIDE vous convient durant la grossesse. Si vous prenez NRA-LACOSAMIDE durant votre grossesse, demandez à votre médecin de participer au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry (registre nord-américain sur l'usage des anticonvulsivants durant la grossesse). Vous pouvez vous y inscrire en appelant au numéro sans frais d'appel 1-888-233-2334. Les femmes enceintes qui prévoient prendre NRA-LACOSAMIDE devraient téléphoner au registre afin que des données importantes sur l'utilisation d'NRA-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 NRA-LACOSAMIDE passe dans le lait maternel et si le médicament peut être dangereux pour l'enfant allaité. Vous et votre médecin devez décider si vous devriez prendre NRA-LACOSAMIDE ou allaiter, mais vous ne pouvez faire les deux.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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. NRA-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, eslicarbazépine des bêtabloquants, des antiarythmiques de classe I, etc.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comprimés pelliculés NRA-LACOSAMIDE:

- NRA-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 :

NRA-LACOSAMIDE doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir, à environ la même heure chaque jour.

Lorsque vous prenez seulement NRA-LACOSAMIDE :

Le traitement par NRA-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 et 600 mg.

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

Le traitement par NRA-LACOSAMIDE est habituellement amorcé à une dose de (50 mg) prise le matin et (50 mg), le soir (100 mg par jour). 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 NRA-LACOSAMIDE, il en réduira la dose peu à peu. Cette façon de faire permet d'éviter que les symptômes réapparaissent ou s'aggravent.

N'arrêtez pas de prendre NRA-LACOSAMIDE ou tout autre anticonvulsivant à moins que votre médecin ne vous indique de le faire. L'arrêt d'un seul coup du traitement anticonvulsivant 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 médecin.

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 de surdosage, communiquez immédiatement avec 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.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de NRA-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.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

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

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

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

- chutes
- diarrhée
- tremblements

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

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Seulement pour les effets indésirables	Dans tous les cas	
Peu fréquents	Idées suicidaires ou pensées de s'infliger 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, se sentir étourdi, évanouissement			√
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.			√

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Trouble du foie ou lésion hépatique : démangeaisons, douleurs au ventre en haut, du côté droit, urines foncées, peau ou les yeux jaunes, symptômes inexplicables ressemblant à ceux de la grippe			√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'NRA-LACOSAMIDE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacie

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Conserver NRA-LACOSAMIDE à la température ambiante, entre 15 et 30 °C.
- Garder NRA-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 associées à l'utilisation des produits de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 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

Pour en savoir davantage au sujet d’NRA-LACOSAMIDE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs sur les médicaments. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou en téléphonant le promoteur, Nora Pharma Inc. à 1-888-270-9874.

Le présent dépliant a été rédigé par :

Nora Pharma Inc.

40 rue Prince-Arthur, Suite 310

Saint-Lambert, Québec

Canada J4P 1X2

Dernière révision : 27 mai 2020