

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr [®]TEVA-LAMOTRIGINE

(lamotrigine)

Comprimés de 25 mg, 100 mg et 150 mg

Antiépileptique

USP

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 6 novembre 2020

N° de contrôle de la présentation : 245553

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.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	30
SURDOSAGE.....	34
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	35
STABILITÉ ET CONSERVATION.....	39
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	40
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	41
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	41
ESSAIS CLINIQUES.....	42
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	44
TOXICOLOGIE.....	45
RÉFÉRENCES.....	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	52

Pr **TEVA-LAMOTRIGINE**

lamotrigine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés (25 mg, 100 mg et 150 mg)	Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté (impalpable), glycolate d'amidon sodique, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et les colorants suivants : – 25 mg (comprimés de couleur blanche) — aucun colorant – 100 mg (comprimés de couleur pêche) — AD&C jaune n° 6 sur substrat (20 % à 24 %) – 150 mg (comprimés de couleur crème) — oxyde ferrique jaune

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes (≥ 18 ans)

TEVA-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est indiqué :

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)

TEVA-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut. TEVA-LAMOTRIGINE n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 9 kg (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies pour des indications autres que le syndrome de Lennox-Gastaut.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients présentant une hypersensibilité connue à la lamotrigine ou à toute autre substance entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES :

ÉRUPTIONS CUTANÉES GRAVES

De graves éruptions cutanées exigeant l'hospitalisation se sont produites avec l'emploi de la lamotrigine. La fréquence de ces éruptions cutanées au cours des essais cliniques a été de 1 % (1/100) chez les enfants (< 16 ans) et de 0,3 % (3/1000) chez les adultes. La fréquence des éruptions cutanées graves rapportées comme des cas de syndrome de Stevens-Johnson au cours des essais cliniques a été de 0,5 % (1/200) chez les enfants et de 0,1 % (1/1000) chez les adultes. De rares cas d'épidermolyse nécrosante suraiguë ou de décès associés à des éruptions cutanées ont été signalés dans le cadre des activités de pharmacovigilance à l'échelle mondiale, mais leur nombre était trop faible pour permettre d'en préciser la fréquence.

Chez les enfants, les manifestations initiales d'une éruption cutanée peuvent être confondues avec celles d'une infection. Le médecin doit envisager la possibilité d'une réaction au médicament chez un enfant qui présente des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au cours des 8 premières semaines de traitement.

ÉRUPTIONS CUTANÉES GRAVES ASSOCIÉES À UNE AUGMENTATION RAPIDE DE LA POSOLOGIE

Ne pas dépasser la dose initiale de lamotrigine ni l'augmentation posologique graduelle recommandées. L'augmentation trop rapide de la dose (dose initiale plus élevée ou vitesse d'augmentation de la dose plus rapide que celles recommandées) et l'administration concomitante d'acide valproïque sont associées à une augmentation de la fréquence de manifestations dermatologiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 1 et Tableau 2; voir aussi POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

ÉRUPTIONS CUTANÉES ASSOCIÉES À DES ANTÉCÉDENTS D'ÉRUPTIONS CUTANÉES S'ÉTANT PRODUITES AVEC D'AUTRES ANTIÉPILEPTIQUES

La fréquence des cas d'éruptions cutanées observées dans deux études (n = 767 et

n = 988) par suite de l'administration de lamotrigine était environ 3 à 4 fois plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions cutanées provoquées par d'autres antiépileptiques que chez les patients qui n'en avaient pas.

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

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

Généralités

Insuffisance multi-organique aiguë

Une insuffisance multi-organique, s'étant avérée irréversible ou fatale dans certains cas, a été observée chez des patients prenant de la lamotrigine. Des décès associés à l'insuffisance multi-organique et à une insuffisance hépatique de gravités diverses ont été enregistrés chez 2 des 3796 patients adultes et 4 des 2435 enfants qui ont reçu la lamotrigine dans le cadre des essais cliniques sur l'épilepsie. Aucun décès de la sorte n'a été signalé dans les essais cliniques réalisés chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Par contre, de rares décès attribuables à une insuffisance multi-organique ont aussi été rapportés chez des patients ayant utilisé le médicament dans le cadre du programme de soins de compassion et après la commercialisation du produit. La majorité de ces décès sont survenus en association avec d'autres événements médicaux graves, dont l'état de mal épileptique et la septicémie irrépressible, et l'infection à *Hantavirus*, ce qui rend difficile l'identification de la cause initiale.

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

Arrêt du traitement

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

Contraceptifs hormonaux

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

Interactions avec d'autres antiépileptiques

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

Risques professionnels

Les personnes dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire de véhicule ni faire fonctionner des machines ou des appareils potentiellement dangereux. Au cours des essais cliniques, on a observé des effets indésirables courants tels qu'étourdissements, ataxie, somnolence, diplopie et vue brouillée. Par conséquent, on doit conseiller aux patients épileptiques de s'abstenir d'effectuer des tâches qui requièrent une certaine vigilance ou une capacité de coordination physique jusqu'à ce qu'ils soient certains que la lamotrigine n'affecte pas leurs facultés.

Autres produits contenant de la lamotrigine

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

Erreurs possibles dans la médication

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

Troubles cardiovasculaires

ECG compatible avec un syndrome de Brugada

On a fait état d'une anomalie arythmogène du segment ST-T et d'un tracé ECG compatible avec un syndrome de Brugada typique chez des patients traités par la lamotrigine. On doit envisager avec soin le recours à la lamotrigine chez des patients aux prises avec le syndrome de Brugada.

Troubles hématologiques

Dyscrasies sanguines

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

Réactions d'hypersensibilité

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

Des réactions d'hypersensibilité multi-organique, aussi appelées réaction médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (DRESS), se sont produites lors du traitement par la lamotrigine. Certaines ont menacé le pronostic vital ou entraîné la mort du patient. Ce type de réaction se manifeste habituellement, mais pas toujours, de la façon suivante : fièvre, éruption cutanée et/ou lymphadénopathie, en association avec d'autres atteintes organiques, comme l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la méningite aseptique, la myocardite ou la myosite, ressemblant parfois à une infection virale aiguë (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). L'éosinophilie est souvent présente. Les symptômes de ce trouble varient et d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici pourraient aussi être touchés. Le syndrome présente des degrés de gravité très variables et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation intravasculaire disséminée et à une insuffisance multi-organique.

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

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

Troubles immunitaires

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) sont survenus chez des enfants et des adultes prenant la lamotrigine pour diverses indications (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique potentiellement mortel, caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation générale extrême et associé à un taux élevé de mortalité s'il n'est pas reconnu rapidement et traité. Les sujets atteints présentent fréquemment de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une éruption cutanée, une lymphadénopathie, des symptômes neurologiques, une cytopénie, une concentration élevée de ferritine sérique, des bilans hépatique et rénal anormaux et des troubles de la coagulation. Dans les cas de LHH survenus au cours du traitement par la lamotrigine, les patients ont présenté des signes d'inflammation générale (p. ex. fièvre, éruption cutanée, hépatosplénomégalie et dysfonctionnement organique) et de dyscrasies sanguines (p. ex. neutropénie, thrombopénie, anémie, etc.). Les symptômes signalés sont survenus moins d'une à quatre semaines environ

après le début du traitement par la lamotrigine. Les patients qui présentent ces signes et symptômes doivent être immédiatement évalués, et un diagnostic de LHH doit être envisagé. Si aucune autre cause ne peut expliquer les signes et les symptômes de LHH, il convient de cesser le traitement par la lamotrigine et d'envisager d'autres options thérapeutiques (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement). On ne doit pas dépasser la dose initiale de lamotrigine ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées.

Hypersensibilité : L'enrobage du comprimé à 100 mg contient un colorant azoïque (AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium) qui pourrait causer des réactions allergiques.

Troubles neurologiques

Méningite aseptique

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

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

Le liquide céphalorachidien (LCR) analysé au moment de la survenue des symptômes cliniques dans les cas signalés était caractérisé par une pléocytose légère ou modérée, un taux de glucose normal, et une élévation légère ou modérée du taux de protéines. La formule leucocytaire du LCR a révélé une prédominance des neutrophiles dans la majorité des cas, bien qu'une prédominance de lymphocytes ait été signalée dans environ le tiers des cas. Certains patients ont également présenté des signes et symptômes de novo témoignant d'une atteinte d'autres organes (en général, une atteinte hépatique et rénale), pouvant indiquer que la méningite aseptique observée faisait partie d'une réaction d'hypersensibilité.

État de mal épileptique

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

Troubles psychiatriques

Idées et comportements suicidaires

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

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

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

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

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

La méta-analyse regroupait 43 892 patients traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo. Environ 75 % des patients de ces essais cliniques étaient traités pour des indications autres que l'épilepsie et, chez la majorité des patients de ce groupe, le traitement (médicament antiépileptique ou placebo) était administré en monothérapie. Les patients épileptiques représentaient approximativement 25 % du nombre total de patients traités dans les essais cliniques contrôlés par placebo et, chez la majorité des patients épileptiques, le traitement (antiépileptique ou placebo) était administré comme traitement d'appoint à d'autres agents antiépileptiques (c.-à-d. les patients des deux groupes de traitement recevaient un ou plusieurs antiépileptiques). Par conséquent, le risque légèrement accru d'idées et de comportements suicidaires relevé dans le cadre de la méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des antiépileptiques comparativement à 0,24 % chez les patients recevant un placebo) est basé principalement sur les patients recevant une monothérapie (antiépileptique ou placebo) pour des indications autres que l'épilepsie. La méthodologie de l'étude ne permet pas de faire une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques puisque, d'une part, cette population représente la minorité de la population de l'étude et que, d'autre part, l'administration d'un antiépileptique comme traitement d'appoint dans les deux groupes de traitement fausse l'interprétation de la comparaison du médicament au placebo chez cette population.

Troubles cutanés

Manifestations cutanées

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

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

Groupe d'antiépileptiques	Nombre total de patients	Toutes les formes d'éruptions cutanées	Interruption du traitement en raison d'éruptions	Hospitalisation en raison d'éruptions cutanées
Antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹	1788	9,2 %	1,8 %	0,1 %
Antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹ + acide valproïque	318	8,8 %	3,5 %	0,9 %
Acide valproïque ± antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	159	20,8 %	11,9 %	2,5 %
Antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	27	18,5 %	0,0 %	0,0 %

¹ Les antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

² Les antiépileptiques non inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le méthsuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

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

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

¹ Dose quotidienne moyenne dans la semaine 1.

² Les antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le

phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

³ Les antiépileptiques non inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le methsuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

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

Patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions cutanées provoquées par d'autres antiépileptiques

Il faut également faire preuve de prudence chez les patients qui ont des antécédents d'allergie ou d'éruptions cutanées provoquées par d'autres antiépileptiques, car deux études (n = 767 et n = 988) ont montré que chez ceux qui ont de tels antécédents, la fréquence des éruptions cutanées provoquées par la lamotrigine est environ 3 à 4 fois plus élevée que chez les patients qui n'en ont pas.

Reprise du traitement par la lamotrigine

À moins que les avantages potentiels ne surpassent nettement les risques, on recommande de ne pas reprendre l'administration de lamotrigine chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'éruptions cutanées causées par cet agent. Toutefois, quelle qu'ait été la raison de l'interruption, si l'on décide de reprendre le traitement, il faut évaluer la nécessité d'utiliser la même posologie initiale. En effet, plus il s'est écoulé de temps depuis la dernière dose, plus il est important d'envisager une reprise à partir de la posologie initiale recommandée. Si la durée de l'interruption dépasse cinq demi-vies, on recommande de s'en remettre à la posologie initiale recommandée et de suivre les directives. L'administration concomitante d'autres médicaments modifie la demi-vie de la lamotrigine (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique *et* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Populations particulières

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

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

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

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

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

Registres de grossesse

Les résultats de grossesses ont été recensés dans une population de quelque 8700 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse selon des données de pharmacovigilance regroupant 6 registres de grossesse prospectifs. Dans deux registres, un risque accru de fissure labiopalatine isolée a été observé chez des nouveau-nés exposés à la lamotrigine durant le premier trimestre de grossesse comparativement à la population de référence de l'étude et aux taux historiques signalés dans la littérature. Le risque de malformation observé chez les bébés exposés à la monothérapie durant le premier trimestre, en regard des bébés non exposés, allait de 2,0 % (Registre nord-américain) à 4,9 % (Registre suédois).

Registre nord-américain

Selon le registre nord-américain des médicaments antiépileptiques (*North American Anti-Epileptic Drug Registry*), le taux de fissure labiopalatine isolée observé chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine (n = 684) est de 7,3/1000 alors qu'il s'élève à 0,70/1000 dans la population de référence et que le taux historique relevé dans la littérature se chiffre entre 0,50 et 2,16/1000.

Registre des naissances de la Suède

Le registre des naissances de la Suède (*Swedish Medical Birth Register*) fait état d'un taux de fissure labiopalatine isolée observé chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine (n = 403) de 9,9/1000 alors que les taux relevés dans la population de référence et la littérature s'élèvent à 2,0/1000 et entre 0,50-2,16/1000, respectivement. Dans les autres registres (regroupant près de 3000 femmes), 4 cas de fissure labiopalatine isolée ont été signalés (1,3/1000 vs 0,50-2,16/1000 pour les taux historiques).

EUROCAT

EUROCAT (*The European Network of Congenital Anomaly and Twin Registries*) est un réseau de 40 registres provenant de 20 pays d'Europe. Une étude cas-témoin portant sur les données d'EUROCAT a révélé que le risque de fissure labiopalatine chez les nouveau-nés était

similaire à celui d'autres malformations (p. ex. pied bot, malformation d'un membre, malformation cardiaque et anomalie de l'appareil respiratoire) par suite de l'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre. Au sein du réseau EUROCAT, les taux d'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre de la grossesse ont été similaires parmi les 4571 cas de fissure labiopalatine isolée non chromosomique et les 80 052 témoins qui ne présentaient pas de fissure labiopalatine non chromosomique.

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

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

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

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

En raison des effets indésirables possibles chez le nourrisson, il n'est pas recommandé d'allaiter pendant le traitement par la lamotrigine. Si une femme devait allaiter durant son traitement par la lamotrigine, le nourrisson doit être surveillé pour la survenue d'effets indésirables tels que la sédation, une éruption cutanée et un faible gain pondéral. Parmi les symptômes signalés chez les nourrissons allaités par leur mère durant un traitement par la lamotrigine, mentionnons l'apnée, la somnolence et les difficultés à la tétée; on ignore si ces symptômes sont causés par la lamotrigine.

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

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

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

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

La relation entre les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique de la lamotrigine n'a pas été clairement établie. Toutefois, compte tenu des interactions pharmacocinétiques possibles entre la lamotrigine et les autres médicaments, antiépileptiques compris, il peut être indiqué de surveiller les concentrations plasmatiques de lamotrigine et des autres agents administrés en concomitance, en particulier lors d'ajustements posologiques. En règle générale, le médecin devrait s'en remettre à son jugement clinique pour décider de la surveillance des concentrations cliniques de la lamotrigine et des autres médicaments, ainsi que de la pertinence d'ajuster la posologie de ces agents.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables liés au médicament

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

Les effets indésirables observés chez les personnes prenant la lamotrigine ont été, en général,

de faible intensité; ils sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et ont disparu sans interruption du traitement.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Effets indésirables courants

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

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

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

Pour l'ensemble des études portant sur l'emploi de la lamotrigine en traitement d'appoint chez des adultes, les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'arrêt du traitement ont été les éruptions cutanées, les étourdissements, la céphalée, l'ataxie, les nausées, la diplopie, la somnolence, l'exacerbation des crises, l'asthénie et la vue brouillée. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 6,9 % des 711 sujets traités par la lamotrigine ont dû cesser leur traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 2,9 % des 419 sujets ayant reçu un placebo. Sur les 3501 sujets épileptiques ou volontaires ayant reçu la lamotrigine lors des études cliniques menées avant la commercialisation, 358 (10,2 %) ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables.

Effets indésirables graves associés à l'arrêt du traitement

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

Essais cliniques contrôlés – traitement d’appoint chez des adultes

Le Tableau 3 présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus par suite de l’administration de lamotrigine à des patients atteints d’épilepsie rebelle.

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

	ADULTES (TRAITEMENT D’APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
Différentes parties du corps et effets indésirables⁴			
ORGANISME ENTIER			
Céphalées	29,1	19,1	8,8
Lésions accidentelles	9,1	8,6	8,8
Asthénie	8,6	8,8	4,9
Syndrome grippal	7,0	5,5	4,9
Douleur	6,2	2,9	5,9
Douleurs dorsales	5,8	6,2	3,9
Fièvre	5,5	3,6	0,9
Douleurs abdominales	5,2	3,6	3,9
Infection	4,4	4,1	5,9
Douleurs cervicales	2,4	1,2	0
Malaise	2,3	1,9	4,9
Exacerbation des crises	2,3	0,5	S.O
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE			
Douleurs à la poitrine	s.o.	s.o.	2,9
Syncope	s.o.	s.o.	2,9
Accident vasculaire cérébral	s.o.	s.o.	3,9
APPAREIL DIGESTIF			
Nausées	18,6	9,5	8,8
Vomissements	9,4	4,3	8,8
Diarrhée	6,3	4,1	6,9
Dyspepsie	5,3	2,1	5,9
Constipation	4,1	3,1	8,9
Problèmes dentaires	3,2	1,7	0
APPAREIL LOCOMOTEUR			
Myalgie	2,8	3,1	0,9
Arthralgie	2,0	0,2	2,9
SYSTÈME NERVEUX			
Étourdissements	38,4	13,4	9,8
Ataxie	21,7	5,5	0

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

¹ Les patients des études résumées dans les deux premières colonnes prenaient de 1 à 3 antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine en concomitance avec la lamotrigine ou le placebo. Les patients de l'étude résumée dans la dernière colonne ont été comparés à n = 48 patients qui prenaient de la

- carbamazépine. Les patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable en cours de traitement ou à l'arrêt de ce dernier, et peuvent donc être comptabilisés dans plus d'une catégorie.
- ² Études 05, 06 et 16 (É.-U.); études 16, 21, 35 et 37 (R.-U).
- ³ Étude 105 - 124 - C93.
- ⁴ Effets indésirables signalés par au moins 2 % des sujets ayant reçu la lamotrigine comme traitement d'appoint ou en monothérapie.

Autres manifestations observées lors des essais cliniques

Au cours des essais cliniques, 3501 épileptiques ou volontaires ont reçu des doses multiples de lamotrigine. Les conditions et la durée d'exposition à ce médicament ont varié considérablement. Entre autres, la lamotrigine a été administrée en monothérapie et à des enfants. Un nombre considérable de sujets ont pris le médicament dans le cadre d'essais cliniques ouverts non contrôlés. En outre, les chercheurs ont consigné les effets indésirables accompagnant la prise de la lamotrigine en utilisant leur propre terminologie. Par conséquent, on ne peut fournir une estimation valable du pourcentage de sujets signalant des effets indésirables sans regrouper d'abord les types semblables de manifestations indésirables dans des catégories standardisées plus restreintes.

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

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

Essais cliniques – monothérapie chez des adultes

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

Essais cliniques – monothérapie chez des personnes âgées

Lors d'une étude réalisée chez des patients âgés ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie, les effets indésirables ont été signalés à des fréquences généralement comparables à celles qui étaient rapportées chez des adultes (*voir* Tableau 3). Le taux des abandons attribuables aux effets indésirables a été de 21,6 %, les éruptions cutanées (3 %), les nausées (3 %) et les troubles de la coordination (3 %) constituant les effets le plus souvent associés à l'abandon du traitement, suivis de la somnolence (2 %), de la dépression (2 %), des blessures accidentelles (2 %) et des malaises (2 %) (*voir aussi* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

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

Parmi 169 adultes et enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, 3,8 % des patients sous lamotrigine et 7,8 % des patients recevant un placebo ont arrêté leur traitement en raison

d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés qui ont été la cause de l'arrêt du traitement étaient les éruptions cutanées chez les patients traités par la lamotrigine et une détérioration dans la maîtrise des crises chez les patients traités par le placebo. La fréquence de la fièvre et des infections était d'au moins 10 % plus élevée chez les patients de 12 ans ou moins que chez les patients de plus de 12 ans ayant reçu la lamotrigine. La fréquence des éruptions cutanées était d'au moins 10 % plus élevée chez les patients de sexe féminin que chez les patients de sexe masculin ayant reçu la lamotrigine. Le Tableau 4 présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des 79 adultes et enfants ayant reçu la lamotrigine à des doses allant jusqu'à 15 mg/kg/jour ou de 400 mg/jour au maximum.

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

Différentes parties de l'organisme/ effets indésirables	% des sujets recevant la lamotrigine (n = 79)	% des sujets recevant le placebo (n = 90)
Organisme entier :		
Infection	13	8
Blessure accidentelle	9	7
Syndrome grippal	5	0
Asthénie	3	1
Douleurs abdominales	3	0
Douleurs dorsales	1	0
Œdème du visage	1	0
Système cardiovasculaire :		
Hémorragie	1	0
Appareil digestif :		
Vomissements	1	0
Constipation	3	0
Diarrhée	9	7
Nausées	5	2
Anorexie	4	2
Stomatite aphteuse	4	1
Problèmes dentaires	3	1
Système endocrinien :		
Syndrome de Cushing	1	0
Hypothyroïdie	1	0
Système hématologique et lymphatique :		
Lymphadénopathie (tuméfaction des ganglions lymphatiques cervicaux)	1	0
Système nerveux :		
Ataxie	4	1
Convulsions	4	1
Tremblements	3	0
Agitation	1	0
Coordination	1	0
Étourdissements	1	0
Labilité émotionnelle	1	0
Nervosité	1	0
Vertige	1	0
Appareil respiratoire :		
Pharyngite	14	10
Bronchite	9	7
Pneumonie	3	0
Dyspnée	1	0
Peau :		
Éruption cutanée	9	7
Eczéma	4	0
Trouble des ongles	1	0
Sens :		
Blépharite	1	0
Conjonctivite	1	0
Kératite	1	0
Douleur auriculaire	1	0
Douleur oculaire	1	0
Appareil génito-urinaire :		
Infection urinaire	2	0
Balanite	2	0
Affection pénienne	2	0

¹ Les effets indésirables le plus souvent cités chez les enfants de 12 ans ou moins dans les deux groupes traités sont la pharyngite, la fièvre et l'infection.

Effets indésirables moins courants durant les essais cliniques ($\geq 1\%$ et $< 2\%$)

Organisme entier : douleur thoracique, frissons

Appareil cardiovasculaire : infarctus cérébral, bouffées vasomotrices, palpitations

Appareil digestif : xérostomie

Appareil locomoteur : troubles articulaires, myasthénie

Système nerveux : rêves anormaux, dysarthrie, crise tonico-clonique généralisée, hostilité, hypertension, hypoesthésie, tachypsychie, spasmes musculaires, troubles du sommeil

Métabolisme : hyperkaliémie, œdème périphérique

Organes des sens : troubles oculaires

Appareil génito-urinaire : aménorrhée, dysurie

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

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

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

Appareil digestif : œsophagite.

Système hématologique et lymphatique : anomalies hématologiques (anémie, agranulocytose, anémie aplasique, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, érythroblastopénie et thrombocytopenie), lymphadénopathie*, lymphohistiocytose hémophagocytaire (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Troubles immunitaires).

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

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

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

Système immunitaire : hypogammaglobulinémie*, réactions s'apparentant aux symptômes du

lupus, vascularite.

* De rares cas de concentrations sériques réduites d'immunoglobulines ont été signalés chez des patients recevant de la lamotrigine. Dans certains de ces cas, la réaction s'est résorbée après l'arrêt du traitement par la lamotrigine, avec ou sans l'administration intraveineuse d'immunoglobulines. Les concentrations sériques d'immunoglobulines doivent être mesurées chez les patients traités par la lamotrigine qui présentent des infections récurrentes.

Voies aériennes inférieures : apnée.

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

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

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

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

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

Reins et appareil urinaire : néphrite tubulo-interstitielle* (pouvant être accompagnée d'une uvéite)

* La néphrite tubulo-interstitielle survient généralement en concomitance avec des réactions d'hypersensibilité, mais on a rapporté des cas isolés ne présentant pas de signes manifestes d'hypersensibilité. En l'absence d'hypersensibilité, la réaction s'est résorbée dans certains cas après l'arrêt du traitement par la lamotrigine et le recours à une corticothérapie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UGT) sont les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Par conséquent, les médicaments qui induisent ou inhibent la

glucuroconjugaison peuvent modifier la clairance apparente de la lamotrigine. Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4, qui sont également connus pour induire les UGT, peuvent également potentialiser le métabolisme de la lamotrigine.

Les effets de la lamotrigine sur l'induction d'isoenzymes appartenant à des familles spécifiques d'oxydases à fonctions mixtes n'ont pas été évalués de façon systématique. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme, mais comme cet effet est modeste, il est peu probable qu'il ait des conséquences importantes sur le plan clinique.

Il a été montré que certains médicaments (voir les sections Antiépileptiques et Autres interactions médicamenteuses ci-après) n'ont que peu d'effet (voire aucun) sur la concentration de lamotrigine. On s'attend donc généralement à ce que leur administration avec la lamotrigine n'ait aucune répercussion clinique. La prudence s'impose toutefois chez les patients dont l'épilepsie est particulièrement sensible aux fluctuations de la concentration de lamotrigine.

Interactions médicament-médicament

Antiépileptiques

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

Tableau 5 — Résumé des interactions de différents antiépileptiques avec la lamotrigine

Antiépileptique	Concentration plasmatique de l'antiépileptique avec la lamotrigine¹ en traitement d'appoint	Concentration plasmatique de la lamotrigine avec un antiépileptique en traitement d'appoint²
Acide valproïque	Diminution ⁵	↑ 200 %
Acide valproïque + phénytoïne et/ou carbamazépine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Carbamazépine (CBZ)	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Époxyde de carbamazépine ³	Données discordantes	
Felbamate	Non évaluée	Aucun effet significatif
Gabapentine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Lévétiracétam	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Métabolite monohydroxylé 10- hydroxy oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Non évaluée
Phénobarbital	Aucun effet significatif	↓ 40 %

Phénytoïne	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Prégabaline	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Primidone	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Topiramate	Aucun effet significatif ⁴	Aucun effet significatif
Zonisamide	Non évaluée	Aucun effet significatif

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

La lamotrigine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance. Par contre, les antiépileptiques (comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) qui induisent les isoenzymes du cytochrome P450 induisent également les UGT, ce qui par conséquent entraîne une augmentation du métabolisme de la lamotrigine en raison de l'accroissement de sa clairance plasmatique et de la diminution de sa demi-vie d'élimination (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Acide valproïque

L'acide valproïque réduit la clairance plasmatique de la lamotrigine et prolonge sa demi-vie d'élimination (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Lorsqu'on a administré la lamotrigine à 18 sujets en bonne santé qui prenaient déjà de l'acide valproïque, on a constaté une diminution modérée (de 25 % en moyenne) de la concentration plasmatique minimale de l'acide valproïque à l'état d'équilibre sur une période de 3 semaines, diminution qui s'est stabilisée par la suite. L'ajout de la lamotrigine au schéma thérapeutique n'a toutefois pas influé sur la concentration plasmatique de l'acide valproïque chez les personnes qui prenaient en plus des antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (*voir aussi* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées).

Felbamate (non disponible au Canada)

Dans le cadre d'une étude croisée menée chez 21 hommes volontaires en santé, l'administration concomitante de felbamate (1200 mg, 2 f.p.j.) et de lamotrigine (100 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours) n'a semblé exercer aucun effet pertinent sur le plan clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine. De plus, le felbamate n'a eu aucun effet significatif sur l'excrétion urinaire de lamotrigine totale, de lamotrigine non conjuguée et du métabolite N-glucuroconjugué.

Gabapentine

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

Lacosamide

Lors de trois essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des épileptiques ayant des crises partielles, l'administration concomitante de lacosamide (à raison de 200, 400 ou 600 mg/jour) n'a pas eu d'incidence sur les concentrations plasmatiques de lamotrigine.

Lévétiracétam

Les interactions médicamenteuses possibles entre le lévétiracétam et la lamotrigine ont été évaluées d'après les concentrations sériques des deux agents lors d'essais cliniques contrôlés par placebo. Chez 48 patients épileptiques réfractaires au traitement recevant des doses stables de lamotrigine, l'administration concomitante de lévétiracétam (1000 à 4000 mg/jour) n'a pas eu d'effet sur les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre de la lamotrigine. De même, la lamotrigine n'a pas influé sur les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

Oxcarbazépine

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

Pérampanel

Dans une analyse pharmacocinétique de population des données de trois essais cliniques contrôlés par placebo sur l'emploi du pérampanel comme traitement d'appoint chez des épileptiques ayant des crises partielles ou des crises tonico-cloniques généralisées primaires, la dose la plus élevée de pérampanel évaluée (12 mg/jour) a augmenté la clairance de la lamotrigine de moins de 10 %. Un effet de cette ampleur n'est pas considéré comme pertinent sur le plan clinique.

Prégabaline

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

Topiramate

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

Zonisamide (non disponible au Canada)

Lors d'une étude menée chez 18 épileptiques, l'administration concomitante de zonisamide

(200-400 mg/jour) et de lamotrigine (150-500 mg/jour) pendant 35 jours n'a eu aucun effet significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine. Bien que l'effet de la lamotrigine sur les paramètres pharmacocinétiques du zonisamide n'ait pas fait l'objet d'étude, deux cas de toxicité liée au zonisamide ont été signalés après la commercialisation de la lamotrigine lorsque celle-ci était administrée en concomitance (dose de zonisamide : 600-800 mg/jour; dose de lamotrigine : 400 mg/jour). Dans les deux cas, une réponse positive à l'arrêt et à la reprise du traitement a été observée.

Autres interactions médicamenteuses

Acétaminophène (paracétamol)

Dans le cadre d'une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration de paracétamol à raison de 1 g, 4 fois par jour, pendant 4 jours a entraîné des réductions de l'ASC de la concentration plasmatique et de la $C_{ss,min}$ de la lamotrigine de 20 % et de 25 % en moyenne, respectivement. La clairance de formation des glucuronides de la lamotrigine a quant à elle augmenté de 45 %. De rares cas de convulsions / d'échec du traitement ont été signalés.

Aripiprazole

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

Atazanavir/ritonavir

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

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

Pour instaurer le traitement par l'association atazanavir-ritonavir chez des patients recevant déjà une dose d'entretien de lamotrigine, il pourrait s'avérer nécessaire d'augmenter la dose de lamotrigine si les patients prennent un autre inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, mais la dose pourrait demeurer inchangée en l'absence d'un tel inducteur. Il convient de réduire la dose de lamotrigine si le traitement par l'association atazanavir-ritonavir est arrêté.

Contraceptifs oraux

Effet des contraceptifs oraux sur la lamotrigine

L'administration d'une préparation orale contenant 30 mcg d'éthinylœstradiol et 150 mcg de lévonorgestrel à 16 patientes participant volontairement à une étude a augmenté environ du double la clairance apparente de la lamotrigine (300 mg/j), l'ASC et la C_{max} ayant diminué en moyenne de 52 % et 39 %. Dans cette étude, les concentrations sériques minimales de lamotrigine ont graduellement augmenté et, à la fin de la semaine de prise de la préparation inactive, elles étaient en moyenne 2 fois plus élevées qu'à la fin du traitement hormonal actif.

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

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

Effet de la lamotrigine sur les contraceptifs oraux

L'administration concomitante de lamotrigine (300 mg/j) à 16 patientes volontaires recevant un contraceptif oral renfermant 30 mcg d'éthinylœstradiol et 150 mcg de lévonorgestrel n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'éthinylœstradiol. Cependant, l'ASC et la C_{max} du lévonorgestrel ont accusé une diminution moyenne de 19 % et 12 % respectivement. D'après la mesure des taux de progestérone sérique, il semble qu'aucune des 16 volontaires n'ait ovulé, mais les taux sériques de FSH, de LH et d'œstradiol indiquent que la suppression de l'axe hypothalamo-hypophysio-ovarien a quelque peu été perturbée.

On n'a pas étudié les effets de l'administration de doses de lamotrigine inférieures ou supérieures à 300 mg/jour.

Bien qu'on ignore quelle est la portée clinique de ces variations hormonales sur l'activité ovulatoire, on ne peut écarter la possibilité que la contraception soit moins efficace chez certaines patientes. Par conséquent, on doit avertir les patientes de signaler rapidement toute modification dans le déroulement de leur cycle menstruel (p. ex. hémorragies intermenstruelles).

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

Les effets de l'hormonothérapie substitutive ou des autres préparations anticonceptionnelles à base d'hormones sur la pharmacocinétique de la lamotrigine n'ont pas été étudiés, mais on peut présumer qu'ils sont semblables à ceux des contraceptifs oraux. Il peut donc être nécessaire,

comme dans le cas des contraceptifs oraux, d'ajuster la posologie (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Femmes et contraceptifs oraux *et* EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après commercialisation).

Lopinavir/ritonavir

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

Olanzapine

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

Transporteur de cations organiques 2 (OCT 2)

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

Une évaluation *in vitro* de l'effet de la lamotrigine sur l'OCT 2 révèle que la lamotrigine, mais non son métabolite, le 2-N-glucoro-conjugué, est un inhibiteur de l'OCT 2 à des concentrations potentiellement significatives sur le plan clinique, avec une concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) de 53,8 µM.

Rifampine

L'administration de rifampine (600 mg/j pendant 5 jours) à 10 patients de sexe masculin participant volontairement à une étude a augmenté significativement (soit d'environ 2 fois) la clairance apparente d'une dose unique de 25 mg de lamotrigine (se soldant par une diminution d'environ 40 % de l'ASC). Dans le cas des patients qui reçoivent de la rifampine et de la

lamotrigine en concomitance, il faut suivre les recommandations concernant l'augmentation posologique de la lamotrigine chez les patients qui reçoivent un antiépileptique inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 6).

Rispéridone

Douze volontaires adultes en bonne santé sur quatorze ont signalé avoir éprouvé de la somnolence après avoir reçu de la rispéridone (2 mg) en concomitance avec de la lamotrigine (jusqu'à 400 mg une fois par jour), alors qu'un seul des vingt patients à n'avoir reçu que de la rispéridone a signalé cet effet et que ce dernier n'est survenu chez aucun des vingt autres chez qui seule la lamotrigine a été administrée.

Médicaments réduisant la conduction cardiaque

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Patients atteints de maladies et d'affections particulières, *Troubles de la conduction cardiaque*.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

Interactions médicament-habitudes de vie

Risque de dépendance

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Risque de réactions dermatologiques graves

Ne pas dépasser la dose initiale de lamotrigine ni l'augmentation posologique graduelle recommandées. Une augmentation plus rapide de la dose initiale a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS), tout comme l'utilisation concomitante d'acide valproïque, en particulier en l'absence d'antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients qui ont des antécédents d'éruptions cutanées ou d'allergie causées par d'autres antiépileptiques sont davantage exposés aux éruptions associées à la lamotrigine que les patients qui n'en ont pas (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Reprise du traitement par la lamotrigine

À moins que les avantages potentiels ne surpassent nettement les risques, on recommande de

ne pas reprendre l'administration de lamotrigine chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'éruptions cutanées causées par cet agent. Toutefois, quelle qu'ait été la raison de l'interruption, si l'on décide de reprendre le traitement, il faut évaluer la nécessité d'utiliser la même posologie initiale. En effet, plus il s'est écoulé de temps depuis la dernière dose, plus il est important d'envisager une reprise à partir de la posologie initiale recommandée. Si la durée de l'interruption dépasse cinq demi-vies, on recommande de s'en remettre à la posologie initiale recommandée et de suivre les directives. L'administration concomitante d'autres médicaments modifie la demi-vie de la lamotrigine (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE).

Retrait des antiépileptiques administrés en concomitance chez les adultes

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

La lamotrigine doit être ajoutée au traitement antiépileptique en cours.

L'acide valproïque augmente de plus du double la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et diminue de moitié sa clairance plasmatique; inversement, les antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone réduisent la demi-vie d'élimination de la lamotrigine de moitié et doublent sa clairance plasmatique (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Les Tableaux 6 à 8 résument les posologies de lamotrigine à adopter en raison de ces interactions importantes sur le plan clinique.

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

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Tableau 6 — Schéma d'ajustement posologique de la lamotrigine chez des patients de plus de 12 ans

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

¹ Les médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampine, l'association lopinavir-ritonavir et l'association atazanavir-ritonavir.

² Les médicaments qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent l'olanzapine, l'oxcarbazépine, le felbamate, la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, le topiramate et la zonisamide.

³ L'acide valproïque est un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.

Pour les patients prenant de l'acide valproïque, sans égard à tout autre médicament administré en concomitance, il existe un schéma d'ajustement posologique plus prudent que celui présenté au tableau 6. Les semaines 1 et 2, une dose de 25 mg tous les 2 jours peut être administrée au lieu de 25 mg, 1 fois par jour. Les semaines 3 et 4, une dose de 25 mg, 1 fois par jour, peut être employée au lieu de 25 mg, 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 50 mg).

On n'a pas effectué d'essai contrôlé visant à établir l'efficacité ou la posologie optimale de la lamotrigine comme traitement d'appoint chez des patients recevant uniquement des

antiépileptiques non inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine ou de l'acide valproïque. Toutefois, les données obtenues à partir d'essais cliniques ouverts indiquent que l'ajout de la lamotrigine dans ces circonstances est associé à une fréquence plus élevée de manifestations cutanées graves ou d'abandons de la lamotrigine dus aux éruptions cutanées, même à la dose quotidienne initiale de 12,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableaux 1 et 2).

Les bienfaits escomptés de l'ajout de lamotrigine dans ces circonstances doivent être soupesés face aux risques plus élevés de manifestations cutanées graves. Toutefois, si l'administration de lamotrigine dans ces circonstances est indiquée sur le plan clinique, il faut procéder à l'ajustement de la posologie avec une extrême prudence, particulièrement pendant les 6 premières semaines du traitement.

Instauration du traitement par la lamotrigine chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux :

Bien que les contraceptifs oraux augmentent la clairance de la lamotrigine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses), l'augmentation posologique graduelle recommandée ne devrait pas être modifiée uniquement en raison de la prise de tels agents. L'augmentation de la posologie de la lamotrigine doit être faite conformément aux recommandations, selon que celle-ci s'ajoute à l'acide valproïque ou qu'elle accompagne un traitement par un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, avec ou sans valproate.

Ajustement de la dose d'entretien de la lamotrigine :

Prise ou instauration de contraceptifs oraux : Chez les femmes qui ne prennent pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, il peut être nécessaire d'aller jusqu'à doubler la dose d'entretien cible recommandée, dépendamment de la réponse clinique (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). Dès l'instauration du traitement contraceptif hormonal, on recommande d'augmenter la dose de lamotrigine de 50 à 100 mg/jour, chaque semaine, selon la réponse clinique individuelle. Les augmentations de dose ne doivent pas excéder cet intervalle posologique à moins que la réponse clinique ne permette des augmentations plus importantes.

Interruption de la prise de contraceptifs oraux : Chez les femmes ne prenant pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (p. ex. carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone ou rifampine), il sera nécessaire de réduire, dans la plupart des cas, la dose d'entretien de lamotrigine dans une proportion pouvant atteindre 50 % de la dose d'entretien administrée avec les contraceptifs oraux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). On recommande de réduire graduellement la dose quotidienne de lamotrigine de 50 à 100 mg chaque semaine (à une quantité n'excédant pas 25 % de la dose quotidienne totale chaque semaine) pendant une période de 3 semaines, à moins que la réponse clinique n'indique de procéder autrement.

Femmes prenant d'autres contraceptifs hormonaux ou qui suivent une hormonothérapie substitutive :

Hormonothérapie substitutive : Bien qu'on n'ait pas étudié les effets de l'hormonothérapie substitutive ou des autres préparations anticonceptionnelles à base d'hormones sur la pharmacocinétique de la lamotrigine, on peut présumer qu'ils sont semblables à ceux des contraceptifs oraux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses). Par conséquent, des ajustements semblables de la posologie de la lamotrigine peuvent s'avérer nécessaires, selon la réponse clinique.

Enfants

Ce produit n'est pas offert dans une teneur suffisamment faible pour instaurer un traitement chez les patients de moins de 12 ans.

Personnes âgées

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

Atteinte rénale

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

Atteinte hépatique

Ce produit n'est pas offert dans une teneur suffisamment faible pour instaurer un traitement chez les patients présentant une atteinte hépatique.

Dose oubliée

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

Administration

La lamotrigine est destinée à l'administration par voie orale, avec ou sans aliments. Les comprimés de lamotrigine doivent être ingérés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

SURDOSAGE

Adultes

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

Enfants

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

Il n'existe aucun antidote spécifique contre la lamotrigine. Après la prise présumée d'une dose excessive, l'hospitalisation est recommandée. Des mesures générales de soutien sont aussi indiquées, parmi lesquelles la surveillance fréquente des signes vitaux et l'observation étroite du patient. Lorsque c'est indiqué, il est conseillé de provoquer des vomissements ou de procéder à un lavage gastrique. On ne peut affirmer si l'hémodialyse est une méthode efficace pour éliminer la lamotrigine du sang. En 4 heures d'hémodialyse, environ 20 % de la lamotrigine contenue dans l'organisme de six patients souffrant d'insuffisance rénale a été éliminée.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lamotrigine est un médicament qui appartient à la classe des phényltriazones, agents dont la structure chimique est différente de celle des autres antiépileptiques actuels.

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

Pharmacocinétique

Adultes

Absorption : La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée après son administration par voie orale; elle atteint sa concentration plasmatique maximale entre 1,4 et 4,8 heures (t_{max})

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

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

Métabolisme : La lamotrigine est principalement métabolisée dans le foie, par glucuronoconjugaison. Son métabolite principal est un 2-N-glucuronoconjugué inactif qui peut être hydrolysé par la β -glucuronidase.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

Personnes âgées : Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique, basés sur des essais individuels effectués auprès de patients adultes jeunes ($n = 138$) et âgés ($n = 13$) atteints d'épilepsie, la clairance de la lamotrigine chez les patients âgés n'a pas changé jusqu'au degré de signification clinique. Après l'administration de doses uniques, la clairance apparente a été de 12 % plus faible chez les patients âgés, soit 31 mL/min chez les patients de 70 ans et 35 mL/min chez ceux de 20 ans. Après 48 semaines de traitement, la différence dans la clairance a été de 10 %, soit 37 mL/min chez les patients âgés de 70 ans et 41 mL/min chez les patients âgés de 20 ans. On a également étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 volontaires âgés en bonne santé qui ont reçu chacun une dose unique de 150 mg par voie

orale. La clairance moyenne chez les sujets âgés (0,39 mL/min) se situe dans la fourchette de la clairance moyenne (0,31 à 0,65 mL/min) obtenue au cours des 9 études menées chez de jeunes adultes ayant reçu des doses uniques de 30 à 450 mg (*voir aussi* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION *et* EFFETS INDÉSIRABLES).

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

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

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

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

Antiépileptiques administrés en concomitance : Chez les personnes épileptiques, l'administration de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique qui induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine (phénytoïne, carbamazépine, primidone ou phénobarbital) réduit la demi-vie moyenne de la lamotrigine à 13 heures; l'administration de la lamotrigine avec de l'acide valproïque prolonge la demi-vie et réduit la clairance de la lamotrigine de façon considérable. Enfin, lorsqu'on administre la lamotrigine à la fois avec de l'acide valproïque et un antiépileptique qui induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine, la demi-vie de la lamotrigine peut être prolongée jusqu'à 27 heures environ. Les valeurs des principaux paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine chez les adultes épileptiques et les volontaires en bonne santé sont présentées au Tableau 11. Chez les enfants épileptiques, ces valeurs sont présentées au Tableau 12.

Tableau 11— Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des adultes épileptiques et des volontaires en bonne santé

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

N.D. = Non déterminé

1. Écart des valeurs individuelles dans tous les essais.
2. Acide valproïque administré de façon prolongée (essai sur les doses multiples de lamotrigine) ou durant 2 jours (essai sur les doses uniques de lamotrigine).

Tableau 12— Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des enfants épileptiques

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

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

† Paramètre non estimé.

L'oxcarbazépine, la gabapentine, le lacosamide, le lévétiracétam, le pérampandol, la prégabaline, le felbamate, le zonisamide et le topiramate n'ont pas influé sur les concentrations plasmatiques de lamotrigine (*voir* PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses, Antiépileptiques).

Autres interactions médicamenteuses

L'administration chronique d'acétaminophène diminue légèrement la demi-vie de la lamotrigine (administrée en dose unique) et en augmente la clairance. Les contraceptifs oraux et la rifampine augmentent également la clairance apparente de la lamotrigine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'administration concomitante d'olanzapine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la lamotrigine (*voir* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C) dans un endroit sec, à l'abri de la

lumière.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE à 25 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, rainurés, en forme de bouclier et portent l'inscription « N ligne verticale N » (N | N) d'un côté et « 25 » de l'autre. Ils sont offerts dans des flacons en polyéthylène de haute densité de couleur blanche contenant 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE à 100 mg sont de couleur pêche, rainurés, en forme de bouclier et portent l'inscription « N ligne verticale N » (N | N) d'un côté et « 100 » de l'autre. Ils sont offerts dans des flacons en polyéthylène de haute densité de couleur blanche contenant 100 comprimés.

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE à 150 mg sont de couleur crème, rainurés, en forme de bouclier et portent l'inscription « N ligne verticale N » (N | N) d'un côté et « 150 » de l'autre. Ils sont offerts dans des flacons en polyéthylène de haute densité de couleur blanche contenant 100 comprimés.

Composition

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE contiennent de la lamotrigine et les ingrédients non médicinaux suivants : amidon de maïs pré-gélinifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose monohydraté (impalpable), povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium. Les comprimés contiennent aussi les agents colorants suivants :

- 25 mg (comprimés de couleur blanche) — aucun colorant
- 100 mg (comprimés de couleur pêche) — AD&C jaune n° 6 sur substrat (20 % à 24 %)
- 150 mg (comprimés de couleur crème) — oxyde ferrique jaune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

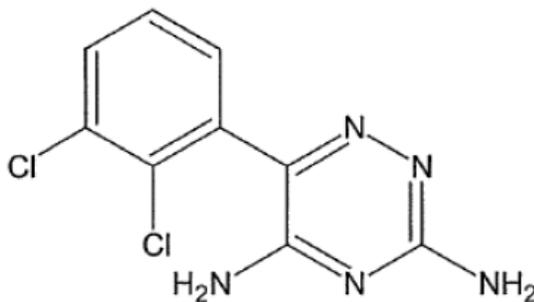
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : lamotrigine

Nom chimique : 3,5-diamino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine
[USAN]

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_9H_7Cl_2N_5$

Poids moléculaire : 256,09 g/mol

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

ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude de biodisponibilité comparative croisée avec permutation de traitements dans laquelle des volontaires sains à jeun de sexe masculin (n = 39) ont reçu deux préparations différentes de lamotrigine — comprimés TEVA-LAMOTRIGINE (Teva Canada Limitée) et comprimés LAMICTAL[®] (GlaxoSmithKline Canada) — administrées en doses uniques de 150 mg.

Lamotrigine D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	TEVA-LAMOTRIGINE 1 × 150 mg	LAMICTAL [®] 1 × 150 mg**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	67 593,37 69 529 (26,2 %)	65 025,14 66 899 (25,7%)	104,0	101,5 -106,4
ASC _I (ng•h/mL)	93 341,72 105 499,61 (66,16 %)	88 751,55 99 995,70 (63,05 %)	105,2	102,6 -107,8
C _{max} (ng/mL)	2 144,17 2 170,27 (15,86 %)	2 040,80 2 064,32 (15,41 %)	105,1	101,4 -108,8
t _{max} * (h)	1,65 (71,66 %)	1,68 (61,27 %)	-	-
t _{1/2} * (h)	41,68 (65,19 %)	39,11 (64,06 %)	-	-

* Exprimée uniquement sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

**Les comprimés Lamictal[®] à 150 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada) ont été achetés au Canada.

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une autre étude de biodisponibilité comparative croisée avec permutation de traitements menée à l'insu dans laquelle des volontaires sains non à jeun de sexe masculin (n = 34) ont reçu deux préparations différentes de lamotrigine — comprimés TEVA-LAMOTRIGINE (Teva Canada Limitée) et comprimés LAMICTAL[®] (GlaxoSmithKline Canada) — administrées en doses uniques de 150 mg.

Lamotrigine D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	TEVA-LAMOTRIGINE 1 × 150 mg	LAMICTAL [®] 1 × 150 mg**	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC ₀₋₇₂ (ng•h/mL)	72 424,68 74 224 (21,7 %)	67 590,51 69 500 (23,8 %)	107,2	104,2 -110,2
ASC ₁ (ng•h/mL)	99 669,34 107 013,97 (42,7 %)	93 633,15 101 469,06 (44,7 %)	106,4	102,3 -111,0
C _{max} (ng/mL)	1 948,81 1 978,02 (18,4 %)	1 904,09 1 927,76 (16,2 %)	102,3	99,22 -105,6
t _{max} * (h)	3,65 (27,3 %)	3,56 (35,6 %)	-	-
t _{1/2} * (h)	38,30 (46,6 %)	39,90 (38,6 %)	-	-

* Exprimée uniquement sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

**Les comprimés Lamictal[®] à 150 mg (GlaxoSmithKline inc., Canada) ont été achetés au Canada.

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

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

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

Des essais cliniques ont aussi révélé que, parmi les patients adultes (tous types de crises) qui passent d'une polythérapie à la monothérapie par la lamotrigine, la maîtrise des crises se

maintient ou s'améliore chez une proportion significative d'entre eux. L'efficacité s'est maintenue durant un traitement de longue durée (jusqu'à 152 semaines).

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Études in vivo

Dans les études *in vivo* menées sur des modèles animaux, la lamotrigine possède un profil antiépileptique, d'où son utilité dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées. La lamotrigine s'est révélée efficace lors du test d'électrochoc maximal (MES), du test de la dose maximale de pentylènetétrazol, du test de décharge épileptique après une stimulation électrique (EEAD) ou visuelle (VEAD). Chez la souris et le rat, la durée d'action de la lamotrigine est supérieure à celle de la phénytoïne, de la carbamazépine, du diazépam et du valproate. La puissance de la lamotrigine est similaire à celle de la phénytoïne (souris), du phénobarbital (rat), de la carbamazépine (rat) et du diazépam (souris) (*voir* Tableau 13).

Tableau 13 — Puissance et durée d'action de la lamotrigine à la suite de crises induites par un électrochoc maximal

Médicament	DE ₅₀ pour l'abolition du réflexe d'extension des pattes postérieures (mg/kg <i>p.o.</i>)		Durée du maintien de l'activité maximale (heures)	
	<u>Souris</u>	<u>Rat</u>	<u>Souris</u>	<u>Rat</u>
Lamotrigine	2,6-3,8	1,9-3,3	1-8	1-8
Phénytoïne	3,5	19,7	8	1
Phénobarbital	9,1	4,7	1	1
Carbamazépine	6,9	2,5	1	0,25
Valproate	332,4	238	0,25	1
Diazépam	3,2	16,9	1	1

Lors d'études à dose unique chez la souris et le rat, les DE₅₀ de la lamotrigine administrée par voie orale étaient comprises entre 1,9 et 3,8 mg/kg. Les signes de toxicité sur le SNC ne se sont produits que lorsque plusieurs DE₅₀ de lamotrigine ont été atteintes; ceux-ci consistaient en une ataxie et des tremblements (à 140 mg/kg) et en des convulsions (à 300 mg/kg chez la souris et à 675 mg/kg chez le rat). Lors d'études à doses multiples menées chez la souris et le rat, les DE₅₀ de cet anticonvulsivant étaient les mêmes. Chez la souris, la lamotrigine a été bien tolérée lorsqu'elle était administrée à raison de doses chroniques pouvant atteindre 30 mg/kg/jour. Chez

le rat, les convulsions possiblement liées à l'administration du médicament ont rarement été observées (maximum de 1 animal par groupe de doses comprenant 46 à 49 animaux) et ne sont survenues qu'à la semaine 24 de l'administration chronique de 15 mg/kg/jour par voie orale.

Pharmacocinétique préclinique

Des études ont montré que la lamotrigine s'accumulait dans le rein des rats mâles, se liait aux tissus oculaires contenant de la mélanine chez le rat pigmenté et le macaque de Buffon, et retardait la vidange gastrique chez le rat. Chez le chien, la lamotrigine était considérablement métabolisée en un métabolite 2-N-méthyle ayant produit des allongements de l'intervalle PR et de la durée du complexe QRS sur les tracés ECG de cette espèce, lesquels étaient dépendants de la dose. Seules des quantités minimes de ce métabolite (< 0,6 % de la dose de lamotrigine) ont été retrouvées dans l'urine chez l'humain. Des études cliniques chez l'humain ont démontré l'absence de manifestations résultant de ces observations précliniques quant à l'accumulation du médicament dans le rein, à sa liaison avec la mélanine, à la vidange gastrique et aux effets cardiaques.

Études in vitro

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

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les valeurs des doses uniques mortelles ont été calculées chez des souris et des rats mâles et femelles ayant reçu la lamotrigine par voies orale et intraveineuse. Le Tableau 14 illustre les valeurs calculées de la DL₅₀.

Tableau 14 **Études de toxicité aiguë**

Voie	DL ₅₀ (mg/kg)			
	Souris		Rat	
	Mâles	Femelles	Mâles	Femelles
Orale	245	292	205	163
Intraveineuse	141	134	107	112

Les doses les plus faibles ayant provoqué des décès étaient de 300 mg/kg (voie orale) et de 125 mg/kg (voie i.v.) chez la souris, et de 140 mg/kg (voie orale) et de 100 mg/kg (voie i.v.) chez le rat. Les décès se sont produits seulement une minute après l'administration intraveineuse et 30 minutes après l'administration orale. Le signe le plus grave noté consistait en des convulsions cloniques (rat seulement). Les autres signes aussi observés comprenaient les tremblements, l'ataxie, l'hypoactivité, une baisse de la respiration et l'hypothermie. Règle générale, les survivants se sont rétablis en 24 heures, mais l'hypoactivité a persisté pendant plusieurs jours chez certains animaux.

Toxicité à long terme

Des études de toxicité subaiguë et subchronique (14 à 30 jours) ont été menées chez le rat (voies orale et intraveineuse), le ouistiti (voie orale) et le macaque de Buffon (voie i.v.).

Les effets observés chez le rat, lesquels étaient constamment associés à l'administration orale de lamotrigine, comprenaient une néphropathie non spécifique (mâles, 1 mg/kg/jour), une augmentation du poids du contenu de l'estomac (6,25 mg/kg/jour), une consommation accrue d'eau et une augmentation du débit urinaire (10 mg/kg/jour), une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture (22,5 mg/kg/jour), et des convulsions (50 mg/kg/jour).

Les ouistitis ont reçu une dose quotidienne unique de lamotrigine de 10 à 100 mg/kg ou 3 doses quotidiennes comprises entre 10 et 50 mg/kg. Les effets suivants ont été observés après l'administration des doses minimales suivantes : baisses légères de la numération des globules blancs, des globules rouges et des valeurs connexes (100 mg/kg/jour ou 22,5 mg/kg/dose 3 f.p.j.); manque de coordination après l'administration d'une dose, légère perte pondérale, diminution de la consommation de nourriture (50 mg/kg/jour ou 22,5 mg/kg/dose 3 f.p.j.); salivation et vomissements après la prise d'une dose (10 mg/kg/jour ou 22,5 mg/kg/dose 3 f.p.j.). Les taux de folates dans le sang, le cerveau et le foie n'ont pas été affectés.

Lors d'une étude de 14 jours menée auprès de macaques de Buffon, les doses quotidiennes de lamotrigine administrées par voie intraveineuse étaient comprises entre 5 et 20 mg/kg. Les effets suivants ont été observés (peu après l'administration du médicament) aux doses minimales suivantes : ataxie, vomissements et baisse de la consommation de nourriture (10 mg/kg); nystagmus (15 mg/kg); agitation, légère perte pondérale (20 mg/kg).

Lors d'études de toxicité chronique orale, des souris ont reçu des doses quotidiennes de lamotrigine pouvant atteindre 60 mg/kg pendant 90 jours. Des rats ont reçu des doses de lamotrigine pouvant atteindre 30 mg/kg/jour pendant 90 jours, 25 mg/kg/jour pendant 6 mois, et jusqu'à 15 mg/kg/jour pendant une année. Le seul effet observé chez la souris était une augmentation du poids du contenu de l'estomac, laquelle était probablement due à un retard de la vidange gastrique (30 et 60 mg/kg/jour). Chez le rat, les effets les plus importants liés au médicament étaient les modifications histopathologiques rénales, lesquelles ont été observées à toutes les doses; les autres effets constatés étaient similaires à ceux qui ont été documentés lors des études de toxicité subaiguë et subchronique menées chez le rat. Les principales manifestations liées au médicament chez le rat ont été des modifications rénales histopathologiques, observées à toutes les doses administrées; les autres effets constatés ont été semblables à ceux qui ont été documentés lors des études de toxicité subaiguë et subchronique menées chez le rat. On a aussi effectué des évaluations chez d'autres espèces, notamment à

l'examen au microscope optique de coupes rénales provenant d'animaux à qui on avait administré de la lamotrigine; on a également effectué des études *in vitro* sur la fixation de la lamotrigine radiomarquée par le cortex rénal. Ces études n'ont permis de démontrer des effets rénaux que chez les rats mâles, effets qui consistaient en une exacerbation de la modification spontanée des gouttelettes hyalines liée à l'épuration de la globuline α_{2u} dans les tubes proximaux. La globuline α_{2u} est une protéine spécifique synthétisée par le foie du rat mâle seulement. Les gouttelettes hyalines sont des lysosomes secondaires qui contiennent de la globuline α_{2u} . La lamotrigine s'accumule elle aussi dans l'épithélium des tubes proximaux, sous forme d'inclusions rectilignes et cristallines contenant vraisemblablement aussi de la globuline α_{2u} . L'accumulation cellulaire, proportionnelle à la durée de l'administration et à la dose administrée, entraîne une dégénérescence de la cellule, suivie d'une éventuelle régénération. Ces changements sont compatibles avec ceux qui sont associés à la « néphropathie des hydrocarbures légers », une affection spécifique du rat mâle réversible à l'arrêt du traitement et dont on ne trouve pas d'équivalent chez l'humain.

Des macaques de Buffon ont reçu des doses quotidiennes orales de lamotrigine pouvant atteindre 20 mg/kg lors d'études de 13 semaines, 26 semaines et 52 semaines. Les effets notés étaient limités aux animaux ayant reçu 20 mg/kg/jour de lamotrigine et comprenaient l'ataxie post-dose, la léthargie, les tremblements, le manque de coordination locomotrice et les convulsions chez certains animaux de l'étude de 26 semaines. Un gain pondéral plus lent et une perte pondérale transitoire ont été observés avec des doses de seulement 5 mg/kg/jour, mais seulement dans l'étude de 52 semaines.

Cancérogénicité

Aucune indication de cancérogénicité n'a été constatée chez les souris ayant reçu de la lamotrigine par voie orale (10 à 30 mg/kg/jour) pendant une durée maximale de 106 semaines. La lamotrigine ne s'est pas révélée cancérogène dans deux études menées chez des rats ayant reçu des doses de 1 à 10 mg/kg/jour pendant un maximum de 104 semaines (femelles) ou de 112 semaines (mâles). Dans les deux études, le traitement n'a pas affecté la survie.

Mutagénicité

Lors des tests *in vitro* de mutagénicité microbienne (Ames) ou mammalienne (lymphome de souris), avec ou sans activation métabolique, la lamotrigine n'était pas mutagène. La lamotrigine n'a eu aucun effet sur l'incidence des anomalies chromosomiques de lymphocytes humains en culture exposés à des concentrations pouvant atteindre 1000 mcg/mL de lamotrigine, en présence ou en l'absence d'activation métabolique S9. Les concentrations de 500 et 1000 mcg/mL, sans activation, étaient cytotoxiques.

In vivo, l'incidence des anomalies chromosomiques des cellules de moelle osseuse de rats n'a pas augmenté après l'administration de doses de lamotrigine pouvant atteindre 200 mg/kg.

Reproduction et tératologie

La lamotrigine ne s'est pas révélée tératogène chez les souris femelles ni chez les rates et les lapines ayant reçu par voie orale des doses de lamotrigine atteignant 14, 4, et 4 fois

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

Dans le cadre d'une autre étude, on a administré des doses quotidiennes de 5, de 10 et de 20 mg/kg de lamotrigine par voie orale à des rates avant et durant la période d'accouplement, ainsi que durant les périodes de gestation et d'allaitement. On a constaté un léger allongement de la période de gestation chez les femelles du groupe traité à raison de 20 mg/kg ayant pu mener cette gestation à terme ($22,0 \pm 0,0$ j c. $21,5 \pm 0,5$ j chez les sujets témoins non traités). Les doses employées correspondent environ à 1, 1,5 et 3 fois la dose d'entretien maximale actuellement recommandée chez l'humain (dose quotidienne de 500 mg ou de 7 mg/kg). La même étude a permis d'observer un gain pondéral et une consommation alimentaire moindre chez les femelles de la génération parentale traitées à raison de 20 mg/kg/j que chez les femelles témoins; ces manifestations sont révélatrices des effets toxiques du médicament chez la mère. Par ailleurs, on n'a remarqué aucun effet tératogène chez les petits nés par césarienne. Les effets toxiques chez la mère se sont traduits par une diminution de la taille et du poids fœtaux moyens lorsque la mère avait reçu 20 mg/kg; la fréquence de deux variantes squelettiques a augmenté, tandis que la fréquence d'une variante squelettique a diminué. L'administration des mêmes doses quotidiennes de 5, de 10 et de 20 mg/kg à des rates gravides de la même souche, de la 15^e à la 20^e journée de gestation seulement, a entraîné, aux doses de 10 et de 20 mg/kg, une toxicité plus marquée chez la mère que celle que l'on avait notée au cours de la première étude; les manifestations toxiques ont été les suivantes : déshydratation, hypothermie, ainsi que ralentissement du gain pondéral et diminution de la consommation alimentaire. Les sujets traités à la dose de 5 mg/kg ont présenté une plus faible diminution du gain pondéral. Chez les rates traitées à la dose de 20 mg/kg, la période de gestation a été prolongée ($22,6$ j c. $22,0$ j chez les sujets témoins non traités); de plus, les effets toxiques du médicament ont entraîné un accroissement du nombre de ratons mort-nés (partie ou totalité de la portée) chez les mères traitées à raison de 10 ou de 20 mg/kg, ainsi qu'une hausse de la mortalité néonatale.

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

RÉFÉRENCES

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

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

- Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337(25):1807-1812.
26. Peck AW. Clinical pharmacology of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl 2:S9-12.
 27. Posner J, Cohen AF, Land G, Winton C, Peck AW. The pharmacokinetics of lamotrigine (BW430C) in healthy subjects with unconjugated hyperbilirubinaemia (Gilbert's syndrome). *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28(1):117-120.
 28. Posner J, Holdich T, Crome P. Comparison of lamotrigine pharmacokinetics in young and elderly healthy volunteers. *J Pharm Med* 1991; 1(3):121-128.
 29. Richens A, Yuen AW. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 Suppl 2:S13-S16.
 30. Richens A. Pharmacokinetics of lamotrigine. In: Richens A., ed. *Clinical update on lamotrigine: a novel antiepileptic agent*. Wells Medical Limited, Kent, 1992;21-27.
 31. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990; 6(3):221-226.
 32. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35(2):359-367.
 33. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2):312-322.
 34. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32(6):305-307.
 35. Uvebrant P, Bauziene R. Intractable epilepsy in children. The efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. *Neuropediatrics* 1994; 25(6):284-289.
 36. Yuen AW. Lamotrigine: a review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 5:S33-S36.
 37. Études croisées avec permutation de traitements sur la bioéquivalence d'une dose unique (sujets à jeun : août 2002) et (sujets non à jeun : juillet 2002) de deux types de comprimés de lamotrigine : TEVA-LAMOTRIGINE à 150 mg et Lamictal® à 150 mg. Données internes de Teva Canada Limitée.
 38. Monographie des comprimés LAMICTAL®, Date de révision : 27 mai 2020. N° de contrôle : 237004 –GlaxoSmithKline inc., Mississauga, Ontario, Canada.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr^rTEVA-LAMOTRIGINE (comprimés de lamotrigine, USP)

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

L'information ci-après est destinée aux patients, ou aux parents de ces patients, qui vont recevoir TEVA-LAMOTRIGINE. Avant de commencer à prendre TEVA-LAMOTRIGINE, veuillez lire attentivement ce qui suit, même si vous avez déjà pris ce médicament auparavant. Conservez le présent document au cas où vous auriez besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

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

Les effets de ce médicament :

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

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

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

L'ingrédient médicinal est :

La lamotrigine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté (impalpable), glycolate d'amidon sodique, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et les colorants suivants :

- 25 mg (comprimés de couleur blanche) — aucun colorant
- 100 mg (comprimés de couleur pêche) — AD&C jaune n° 6 sur substrat (20 % à 24 %)
- 150 mg (comprimés de couleur crème) — oxyde ferrique jaune

Les formes pharmaceutiques sont:

Comprimés de 25 mg, 100 mg et 150 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes – Éruptions cutanées graves

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

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

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

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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre TEVA-LAMOTRIGINE si l'une des situations suivantes s'applique à vous ou à votre enfant :

- Vous ou votre enfant avez déjà manifesté une réaction inhabituelle ou allergique à TEVA-LAMOTRIGINE.
- Vous ou votre enfant êtes allergique à l'un des ingrédients contenus dans les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE.
- Vous ou votre enfant avez déjà eu une éruption cutanée lors d'un traitement antérieur par la lamotrigine ou tout autre médicament antiépileptique.
- Vous ou votre enfant avez déjà eu une méningite après avoir pris de la lamotrigine.
- Vous ou votre enfant êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il existe un risque de malformations (p. ex. fente labiale [bec-de-lièvre] ou fente palatine [du palais]) associé à l'emploi de TEVA-LAMOTRIGINE pendant les premiers mois de la grossesse. La prise d'acide folique en prévision d'une grossesse et au début de celle-ci peut être envisagée. Si vous prenez TEVA-LAMOTRIGINE pendant que vous êtes enceinte, vous pouvez vous inscrire au Registre nord-américain des grossesses chez les femmes prenant des médicaments antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) en composant le

- numéro de téléphone qui figure à la fin du présent dépliant.
- Vous ou votre enfant allaitez. TEVA-LAMOTRIGINE passe dans le lait maternel et peut produire des effets indésirables chez le nourrisson allaité. Si, après avoir consulté votre médecin, vous décidez d'allaiter pendant que vous prenez TEVA-LAMOTRIGINE, il faudra surveiller attentivement votre bébé pour être en mesure de déceler chez lui des symptômes tels que des troubles respiratoires, des épisodes d'arrêt momentané de la respiration, de la somnolence, une éruption cutanée, un faible gain pondéral ou des difficultés à la tétée. En présence de tels symptômes, communiquez sans tarder avec le professionnel de la santé qui suit votre enfant.
- Vous ou votre enfant prenez d'autres médicaments, prescrits ou vendus sans ordonnance, y compris la pilule contraceptive ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes.
- Vous ou votre enfant souffrez d'une maladie du foie ou des reins, de troubles cardiaques ou d'une autre maladie.
- Vous avez des antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou souffrez d'un trouble appelé syndrome de Brugada (une maladie génétique qui touche le cœur).
- Vous ou votre enfant consommez de l'alcool régulièrement.
- Vous présentez des infections à répétition.
- Vous êtes allergique à un colorant jaune appelé AD&C jaune n° 6 sur substrat d'aluminium.

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

Un très petit nombre de patients prenant TEVA-LAMOTRIGINE peuvent présenter une affection grave (lymphohistiocytose hémophagocytaire ou LHH), où la partie de l'organisme qui lutte contre les maladies est hyperactive. Si vous présentez l'un des effets secondaires, communiquez immédiatement avec votre médecin, car cette affection peut être menaçante pour la vie si elle n'est pas reconnue rapidement. Vous trouverez un complément d'information et la liste des effets secondaires dans le tableau du présent feuillet intitulé *Effets secondaires graves : Fréquence et procédures à suivre*.

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

Les crises que provoquent certains types d'épilepsie peuvent

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

L'administration de TEVA-LAMOTRIGINE ne doit être cessée que sur les conseils du médecin. Assurez-vous de toujours avoir avec vous une quantité suffisante de TEVA-LAMOTRIGINE. N'oubliez pas que ce médicament est destiné à vous seul; ne le donnez pas à qui que ce soit d'autre.

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

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Les personnes dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire de véhicule ni faire fonctionner des machines ou des appareils potentiellement dangereux. Il faut éviter de pratiquer des activités nécessitant une attention particulière tant que vous ne saurez pas comment vous/votre enfant réagissez à TEVA-LAMOTRIGINE. On a signalé des étourdissements, des troubles de la coordination, de la somnolence, une vision double et une vue brouillée chez des patients traités par TEVA-LAMOTRIGINE.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

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

Ne commencez pas et n'arrêtez pas la prise de la pilule contraceptive ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes sans consulter d'abord votre médecin.

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

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

Interactions médicament-médicament

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

- acide valproïque (valproate);
- carbamazépine;
- phénytoïne;
- phénobarbital;
- primidone;
- rispéridone;
- rifampine;
- procainamide;
- metformine;
- association de lopinavir et de ritonavir, ou d'atazanavir et de ritonavir;
- contraceptifs oraux et autres produits à base d'hormones féminines;
- acétaminophène (de rares cas de convulsions ont été signalés).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

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

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

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

N'interrompez pas la prise du médicament d'un seul coup, car cela pourrait entraîner une augmentation des crises épileptiques. Parlez-en d'abord à votre médecin avant d'interrompre le traitement par TEVA-LAMOTRIGINE.

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

Vous pouvez prendre TEVA-LAMOTRIGINE avec ou sans aliments.

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE doivent être avalés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

Surdosage :

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

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires de TEVA-LAMOTRIGINE comprennent :

- vision double, vue brouillée;
- céphalées;
- tremblements, troubles de la coordination;
- étourdissements;
- nausées, vomissements, malaises d'estomac;
- douleur au cou, à l'abdomen ou aux articulations;
- faiblesse ou fatigue;
- somnolence;
- troubles du sommeil (insomnie);
- congestion nasale;
- éruption cutanée;
- agressivité, agitation ou irritabilité.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Appelez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Éruptions cutanées ou rougeurs		✓	
Rare	Réactions cutanées graves : éruptions cutanées ou rougeurs se transformant en une éruption cutanée étendue accompagnée d'ampoules et de peau qui pèle (surtout près de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux), d'un endolorissement de la bouche ou des yeux, d'une température élevée (fièvre), de			✓

	symptômes ressemblant à ceux de la grippe ou de la somnolence.			
	Choréoathétose : Mouvements anormaux et incontrôlables des muscles pouvant se produire au niveau du visage, des yeux (nystagmus), du cou, du tronc, des bras ou des jambes.	✓		
	Conjonctivite : picotements des yeux, accompagnés d'écoulements et de la formation de croûtes sur le pourtour des paupières.		✓	
	Méningite aseptique : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité extrême à la lumière vive.			✓
Très rare	Hallucinations : le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes.		✓	
	Cauchemars	✓		
	Problèmes de foie et de sang : jaunissement de la peau, démangeaisons, sensibilité ou douleur à l'abdomen, grande fatigue, saignements inattendus, apparition de bleus ou bleuissement des doigts, mal de gorge ou infections (p. ex. un rhume) plus fréquentes que d'habitude.		✓	
	Lymphadénopathie : enflure du visage ou gonflement des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne.		✓	
	Graves troubles de la coagulation sanguine : saignements inattendus ou prolongés, notamment au niveau des gencives ou du nez; présence de sang dans l'urine; apparition inattendue de bleus, notamment sous forme de petits points à la surface de la peau.			✓
	Affection grave du			✓

	système immunitaire : (lymphohistiocytose hémophagocytaire) : température élevée (fièvre), éruptions cutanées, difficulté à marcher ou à voir, convulsions apparaissant pour la première fois ou survenant plus souvent, grossissement du foie et/ou de la rate s'accompagnant de douleur et/ou de sensibilité dans la partie supérieure de l'estomac, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, enflure des ganglions du cou, des aisselles et/ou de l'aîne, saignement et/ou ecchymoses (bleus) survenant plus facilement; teint pâle, fatigue anormale			
	Problèmes rénaux : inflammation des reins ressentie comme une douleur au bas du dos et/ou une douleur au moment d'uriner (néphrite tubulo-interstitielle); elle peut être accompagnée d'une inflammation de l'œil (uvéite) causant de la douleur et/ou des problèmes visuels		✓	
Fréquence inconnue	Pensées suicidaires ou d'automutilation.		✓	
	Crises plus fréquentes chez des personnes déjà épileptiques.			✓

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

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE à la température ambiante (15 °C à 30 °C), dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. Refermez bien le flacon immédiatement après l'emploi. **Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.**

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés

associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

www.tevacanada.com

Numéro de téléphone du Registre nord-américain des grossesses chez les femmes prenant des médicaments antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug [NAAED] Pregnancy Registry*) : 1 888 233-2334.

Dernière révision : 6 novembre 2020