

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MYLAN-LAMOTRIGINE**

Comprimés de lamotrigine

Comprimés, 25 mg, 100 mg et 150 mg, orale

Antiépileptique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date d'approbation initiale :  
31 mars 2005

Date de révision :  
24 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 273017

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction du rythme cardiaque](#)

2023-07

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques .....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	14
4.5 Dose oubliée .....	14
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>14</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>15</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>15</b>
7.1 Populations particulières .....	23
7.1.1 Femmes enceintes.....	23
7.1.2 Allaitement .....	25
7.1.4 Personnes âgées .....	25
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>25</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	25
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	26
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques .....	31

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	32
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	33
9.3	Interactions médicament-comportement .....	34
9.4	Interactions médicament-médicament.....	34
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	39
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	39
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>39</b>
10.1	Mode d'action .....	39
10.2	Pharmacodynamie .....	40
10.3	Pharmacocinétique .....	40
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>44</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>44</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>45</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>45</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>45</b>
14.2	Résultats de l'étude .....	45
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	46
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>47</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>47</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....</b>	<b>52</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>53</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

#### **Adultes (≥ 18 ans)**

MYLAN-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.

#### **1.1 Enfants**

##### **Enfants (< 18 ans)**

MYLAN-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut. MYLAN-LAMOTRIGINE n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 9 kg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) et le traitement ne peut être initié que chez les enfants pesant 42 kg et plus (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Posologie de la lamotrigine chez les enfants recevant des médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine, sans acide valproïque](#)).

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.

#### **1.2 Personnes âgées**

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique chez les patients de plus de 65 ans.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- MYLAN-LAMOTRIGINE (lamotrigine) est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à la lamotrigine ou à toute autre substance entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes : éruptions cutanées graves

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

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

#### ÉRUPTION CUTANÉE GRAVE ASSOCIÉE À UN AJUSTEMENT POSOLOGIQUE RAPIDE

Ne pas dépasser la dose initiale de MYLAN-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées. Un ajustement plus rapide de la dose initiale (dose initiale plus élevée ou vitesse d'augmentation de la dose plus rapide que celles recommandées) a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 7](#) et [Tableau 8](#); et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)), tout comme l'emploi concomitant d'acide valproïque.

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

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

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

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

#### Risque de réactions dermatologiques graves

*Ne pas dépasser la dose initiale de MYLAN-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées. Une augmentation plus rapide de la dose initiale a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)) tout comme l'emploi concomitant d'acide valproïque, surtout en l'absence d'antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients ayant déjà eu une éruption cutanée ou une allergie avec la prise d'autres antiépileptiques sont plus susceptibles d'avoir une éruption cutanée associée à la lamotrigine que les patients sans ces antécédents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).*

#### Reprise du traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE

On recommande de ne pas reprendre le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE chez les patients qui avaient cessé de l'utiliser en raison d'une éruption cutanée associée à ce médicament, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques. Si le médecin décide de reprendre le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE chez un patient qui l'avait abandonné pour une raison quelconque, il doit évaluer la nécessité de prescrire la dose initiale recommandée. Plus l'intervalle depuis la prise de la dernière dose est long, plus on doit sérieusement songer à reprendre le traitement au moyen de la dose initiale recommandée. Si un patient a cessé de prendre MYLAN-LAMOTRIGINE pendant une période équivalant à plus de 5 demi-vies, il convient de suivre les recommandations et les directives s'appliquant à l'administration d'une dose initiale. La demi-vie de lamotrigine est affectée par la prise de médicaments en concomitance (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### Retrait des antiépileptiques administrés en concomitance chez les adultes

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

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

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

L'acide valproïque augmente de plus du double la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et diminue de moitié sa clairance plasmatique; inversement, les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la

primidone réduisent de moitié la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et doublent sa clairance plasmatique (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Les [Tableaux 1 à 3](#) résument les posologies de MYLAN-LAMOTRIGINE à adopter en raison de ces interactions importantes sur le plan clinique.

Lamotrigine n'influe pas sur la concentration plasmatique des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance; par conséquent, il n'est habituellement pas nécessaire d'ajuster la posologie de ces agents pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques. Lorsqu'on administre MYLAN-LAMOTRIGINE en association avec d'autres antiépileptiques, on doit envisager la réévaluation du traitement antiépileptique si les crises sont moins bien maîtrisées, ou encore si des effets indésirables surviennent ou deviennent plus marqués chez le patient. Si l'on doit cesser le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE une réduction graduelle de la dose sur une période d'au moins 2 semaines (réduction d'environ 50 % par semaine) est recommandée à moins que, pour des raisons d'innocuité (c.-à-d. les éruptions cutanées), un arrêt plus rapide ne s'impose (voir [7 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 MYLAN-LAMOTRIGINE ont généralement produit une concentration plasmatique minimale de lamotrigine à l'état d'équilibre qui variait 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 MYLAN-LAMOTRIGINE à chaque patient, en tenant compte des antiépileptiques pris en concomitance.

### Adultes et enfants de plus de 12 ans

Chez les patients prenant des antiépileptiques dont les interactions pharmacocinétiques avec 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 1 - Schéma d'ajustement posologique de lamotrigine chez des patients de plus de 12 ans**

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

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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 1](#). Les semaines 1 et 2, une dose de 25 mg tous les 2 jours peut être administrée au lieu de 25 mg, 1 fois par jour. Les semaines 3 et 4, une dose de 25 mg, 1 fois par jour, peut être employée au lieu de 25 mg, 2 fois par jour (dose quotidienne totale de 50 mg).

**On n'a pas effectué d'essai contrôlé visant à établir l'efficacité ou le schéma posologique optimal de lamotrigine comme traitement d'appoint chez des patients recevant uniquement des antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ou de l'acide valproïque. Toutefois, les données obtenues à partir d'essais cliniques ouverts indiquent que l'ajout de lamotrigine dans ces circonstances est associé à une fréquence plus élevée de manifestations cutanées graves ou d'abandons de lamotrigine dus aux éruptions cutanées, même à la dose quotidienne initiale de 12,5 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 7](#) et [8](#)).**

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

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

Bien que des études aient montré que les contraceptifs oraux augmentent la clairance de la lamotrigine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)), il n'est pas nécessaire de modifier l'augmentation posologique graduelle recommandée pour MYLAN-LAMOTRIGINE uniquement parce que la patiente prend des contraceptifs oraux. Par conséquent, l'augmentation posologique graduelle doit se faire selon les recommandations, que MYLAN-LAMOTRIGINE soit ajouté à l'acide valproïque (un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine) ou à un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, ou encore qu'il soit ajouté en l'absence de valproate ou d'un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine.

Ajustements de la dose d'entretien de MYLAN-LAMOTRIGINE :

*Prise ou instauration de contraceptifs oraux :* Chez les femmes qui ne prennent pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, il sera nécessaire d'augmenter, dans la plupart des cas, la dose d'entretien de MYLAN-LAMOTRIGINE parfois jusqu'au double de la dose d'entretien cible recommandée (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)). Dès l'instauration du traitement par contraceptifs hormonaux, on recommande d'augmenter la dose de MYLAN-LAMOTRIGINE de 50 à 100 mg/j, chaque semaine,

selon la réponse clinique individuelle. Les augmentations de dose ne doivent pas excéder cet intervalle posologique à moins que la réponse clinique ne permette des augmentations plus importantes.

**Arrêt des contraceptifs oraux :** Chez les femmes ne prenant pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (p. ex., carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, primidone ou rifampine), il sera nécessaire de réduire, dans la plupart des cas, la dose d'entretien de MYLAN-LAMOTRIGINE dans une proportion pouvant atteindre 50 % de la dose d'entretien administrée avec les contraceptifs oraux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)). On recommande de réduire graduellement la dose quotidienne de MYLAN-LAMOTRIGINE de 50 à 100 mg chaque semaine (à une quantité n'excédant pas 25 % de la dose quotidienne totale chaque semaine) pendant une période de 3 semaines, à moins que la réponse clinique n'indique de procéder autrement.

**Femmes et autres contraceptifs hormonaux ou hormonothérapie substitutive :**

**Hormonothérapie substitutive :** Bien que l'effet d'autres contraceptifs hormonaux ou de l'hormonothérapie substitutive sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine n'ait pas été évalué, leur effet peut être semblable à celui des contraceptifs oraux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)). Par conséquent, des ajustements semblables de la posologie de MYLAN-LAMOTRIGINE peuvent s'avérer nécessaires, selon la réponse clinique.

## Enfants

**L'innocuité et l'efficacité chez les patients de moins de 16 ans n'ont pas été établies pour des indications autres que le syndrome de Lennox-Gastaut. Le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE ne peut être initié que chez les enfants pesant 42 kg et plus.**

Les doses initiales et l'augmentation graduelle de la dose, telles que décrites ci-après, sont différentes de celles qui ont été utilisées lors des essais cliniques, mais les doses d'entretien sont identiques. La dose initiale est réduite et les augmentations de la dose sont plus faibles, par rapport aux essais cliniques, parce que les risques de réactions cutanées graves pourraient être plus importants autrement. Par conséquent, il peut s'écouler plusieurs semaines, voire plusieurs mois avant qu'une dose d'entretien personnalisée soit atteinte.

Pour assurer le maintien d'une dose thérapeutique, on doit surveiller le poids des enfants et revoir la dose en cas de variation pondérale.

Pour administrer la dose telle qu'elle est établie selon le poids corporel, on doit utiliser le comprimé dont la concentration approche le plus près, mais SANS la dépasser, la dose calculée. Lamotrigine ne doit pas être administré si la dose quotidienne calculée est inférieure à 1 mg (p. ex., patient dont le poids est inférieur à 9 kg [20 lb]).

Chez les patients prenant des antiépileptiques dont les interactions pharmacocinétiques avec lamotrigine sont présentement inconnues, la posologie doit être augmentée comme s'ils recevaient simultanément de l'acide valproïque.

**Tableau 2 - Posologie de la lamotrigine chez les enfants recevant de l'acide valproïque sans égard à tout autre médicament administré en concomitance**

Poids corporel		Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	De la 5 <sup>e</sup> semaine jusqu'à la dose d'entretien habituelle <sup>2</sup>
		0,15 mg/kg, 1 f.p.j.	0,3 mg/kg, 1f.p.j.	Il est possible d'augmenter la dose de 0,3 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à un maximum de 200 mg/j. La dose d'entretien habituelle est de 1 à 5 mg/kg, 1 f.p.j., administrée en une seule dose ou en 2 doses fractionnées.
< 9 kg	< 20 lb	Ne pas prendre de lamotrigine, car les données sont insuffisantes dans le cas des enfants pesant moins de 9 kg.		
9-13 kg	20-29 lb	2 mg tous les 2 jours	2 mg/jour	Augmenter de 2 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
14-16 kg	31-35 lb	2 mg/jour	4 mg/jour	Augmenter de 4 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
17-33 kg	37-73 lb	5 mg tous les 2 jours	5 mg/jour	Augmenter de 5 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
34-49 kg	75-108 lb	5 mg/jour	10 mg/jour	Augmenter de 10 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
≥ 50 kg <sup>2</sup>	≥ 110 lb	5 mg/jour	15 mg/jour	Augmenter de 15 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines

<sup>1</sup> Plusieurs semaines ou plusieurs mois peuvent s'écouler avant qu'une dose d'entretien personnalisée soit atteinte

<sup>2</sup> Les données mises à notre disposition sont insuffisantes pour appuyer une posologie en mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur à 50 kg

**Tableau 3 - Posologie de la lamotrigine chez les enfants recevant des médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine<sup>1,2\*</sup>, sans acide valproïque**

Poids corporel		Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	De la 5 <sup>e</sup> semaine jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien habituelle <sup>3</sup>
		0,3 mg/kg, 2 f.p.j.	0,6 mg/kg, 2 f.p.j.	Il est possible d'augmenter la dose de 1,2 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à un maximum de 400 mg/j. La dose d'entretien habituelle est de 2,5 à 7,5 mg/kg, 2 f.p.j.
< 9 kg	< 20 lb	Ne pas prendre de lamotrigine car les données sont insuffisantes dans le cas des enfants pesant moins de 9 kg.		
9-12 kg	20-26 lb	5 mg/jour	10 mg/jour	Augmenter de 10 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
13-16 kg	29-35 lb	5 mg/jour	15 mg/jour	Augmenter de 15 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
17-20 kg	37-44 lb	10 mg/jour	20 mg/jour	Augmenter de 20 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
21-24 kg	46-53 lb	10 mg/jour	25 mg/jour	Augmenter de 25 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
25-29 kg	55-64 lb	15 mg/jour	30 mg/jour	Augmenter de 30 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
30-33 kg	66-73 lb	15 mg/jour	35 mg/jour	Augmenter de 35 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
34-37 kg	75-81 lb	20 mg/jour	40 mg/jour	Augmenter de 40 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
38-41 kg	84-90 lb	20 mg/jour	45 mg/jour	Augmenter de 45 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
42-45 kg	92-99 lb	25 mg/jour	50 mg/jour	Augmenter de 50 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
46-49 kg	101-108 lb	25 mg/jour	55 mg/jour	Augmenter de 55 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
50-54 kg	110-119 lb	30 mg/jour	60 mg/jour	Augmenter de 60 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines

Poids corporel		Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	De la 5 <sup>e</sup> semaine jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien habituelle <sup>3</sup>
		0,3 mg/kg, 2 f.p.j.	0,6 mg/kg, 2 f.p.j.	Il est possible d'augmenter la dose de 1,2 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à un maximum de 400 mg/j. La dose d'entretien habituelle est de 2,5 à 7,5 mg/kg, 2 f.p.j.
55-58 kg	121-128 lb	30 mg/jour	65 mg/jour	Augmenter de 65 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines
≥ 59 kg <sup>4</sup>	≥ 130 lb	35 mg/jour	70 mg/jour	Augmenter de 70 mg/jour au maximum à intervalles de 1 à 2 semaines

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Peut être administré en deux doses fractionnées

<sup>3</sup> Plusieurs semaines ou plusieurs mois peuvent s'écouler avant qu'une dose d'entretien personnalisée soit atteinte

<sup>4</sup> Les données mises à notre disposition sont insuffisantes pour appuyer une posologie en mg/kg chez les patients dont le poids est supérieur à 59 kg

\* La dose quotidienne totale peut être divisée

### 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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#)).

### Insuffisance rénale

En présence de dysfonctionnement rénal, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine est plus longue (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit donc user de prudence au moment de déterminer la dose à administrer à une personne dont la fonction rénale est altérée.

### Insuffisance hépatique

**Insuffisance hépatique légère ou modérée :** On recommande de réduire les doses initiales et intermédiaires ainsi que les doses d'entretien d'environ 50 % chez les patients présentant une atteinte hépatique légère ou modérée (stade A ou B selon la classification de Child-Pugh). Le [Tableau 4](#) résume les schémas posologiques basés sur des données pharmacocinétiques. Les doses d'entretien peuvent être ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Tableau 4 - Posologie chez les patients présentant une atteinte hépatique légère (stade A, classification de Child-Pugh) ou modérée (stade B, classification de Child-Pugh) (D'après les données pharmacocinétiques sur 12 sujets présentant une atteinte hépatique légère et 5 sujets présentant une atteinte hépatique modérée à qui on a administré une dose unique de 100 mg)**

	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4 <sup>3</sup>	De la 5 <sup>e</sup> semaine jusqu'à la dose d'entretien habituelle <sup>2</sup>
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs d'enzymes <sup>1</sup>	25 mg/j	50 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 50 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs d'enzymes + acide valproïque	10 mg/j	20 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 10 à 20 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.
Lamotrigine + acide valproïque* (± antiépileptiques non inducteurs d'enzymes)	5 mg/j	10 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 10 à 20 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.

<sup>1</sup> Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone

<sup>2</sup> Plusieurs semaines ou plusieurs mois peuvent s'écouler avant qu'une dose d'entretien personnalisée soit atteinte

<sup>3</sup> Peut être administré en 2 doses fractionnées

\* D'après les recommandations posologiques du Royaume-Uni

**Insuffisance hépatique sévère :** On doit faire preuve de prudence dans les cas de patients épileptiques présentant une atteinte hépatique sévère, car aucune expérience clinique n'a été menée avec lamotrigine chez ce groupe de patients. Il est recommandé de réduire les doses initiales et intermédiaires ainsi que les doses d'entretien d'environ 75 % en présence d'une atteinte hépatique sévère (stade C selon la classification de Child-Pugh). Le [Tableau 5](#) résume les schémas posologiques basés sur des données pharmacocinétiques. Les doses d'entretien peuvent être ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance (voir aussi [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Tableau 5 - Posologie chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère (stade C, classification de Child-Pugh) (D'après les données pharmacocinétiques sur 7 sujets présentant une atteinte hépatique sévère à qui on a administré une dose unique de 100 mg)**

	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4 <sup>3</sup>	De la 5 <sup>e</sup> semaine jusqu'à la dose d'entretien habituelle <sup>2</sup>
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs d'enzymes <sup>1</sup>	10 mg/j	20 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 20 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs d'enzymes + acide valproïque	5 mg/j	10 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 5 à 10 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la

	<b>Semaines 1 + 2</b>	<b>Semaines 3 + 4<sup>3</sup></b>	<b>De la 5<sup>e</sup> semaine jusqu'à la dose d'entretien habituelle<sup>2</sup></b>
			dose d'entretien.
Lamotrigine + acide valproïque* (± antiépileptiques non inducteurs d'enzymes)	5 mg tous les 2 jours	5 mg/j	Il est possible d'augmenter la dose de 5 à 10 mg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à l'atteinte de la dose d'entretien.

<sup>1</sup> Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone

<sup>2</sup> Plusieurs semaines ou plusieurs mois peuvent s'écouler avant qu'une dose d'entretien personnalisée soit atteinte

<sup>3</sup> Peut être administré en deux doses fractionnées

\* D'après les recommandations posologiques du Royaume-Uni

#### 4.4 Administration

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

#### 4.5 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.

## 5 SURDOSAGE

### Adultes

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

### Enfants

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

Il n'existe aucun antidote spécifique contre lamotrigine. Après la prise présumée d'une dose excessive, l'hospitalisation immédiate est conseillée. Dans le cas d'un surdosage ou d'une ingestion très récente d'une quantité du médicament pouvant être mortelle, il est possible de provoquer des vomissements lorsque c'est indiqué. Des mesures générales de soutien sont aussi indiquées, parmi lesquelles la

surveillance fréquente des signes vitaux et l'observation étroite du patient. On ne peut affirmer si l'hémodialyse est une méthode efficace pour éliminer la lamotrigine du sang. En 4 heures d'hémodialyse, environ 20% de la lamotrigine contenue dans l'organisme de 6 patients souffrant d'insuffisance rénale a été éliminée.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 6 – Formes posologiques, concentrations et, composition

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 25 mg, 100 mg et 150 mg de lamotrigine	Lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, et glycolate d'amidon sodique. Les agents colorants : <b>25 mg</b> - Aucun <b>100 mg</b> - Laque mélange orange (AD&C jaune no 6 / laque d'aluminium jaune soleil FCF et AD&C rouge no 40 / laque d'aluminium rouge allura AC) <b>150 mg</b> - Oxyde de fer jaune

MYLAN-LAMOTRIGINE (en forme de bouclier) est disponible en trois concentrations et présenté comme suit :

- comprimé (blanc à blanc cassé) dosé à 25 mg : porte l'inscription « LG », une rainure et le chiffre « 25 » sur un côté et l'inscription « G » sur l'autre. Disponible en flacons de 100 comprimés.
- comprimé (pêche) dosé à 100 mg : porte l'inscription « LG », une rainure et le chiffre « 100 » sur un côté et l'inscription « G » sur l'autre. Disponible en flacons de 100 et 500 comprimés.
- comprimé (jaune pâle) dosé à 150 mg : porte l'inscription « LG », une rainure et le chiffre « 150 » sur un côté et l'inscription « G » sur l'autre. Disponible en flacons de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[Encadré « Mises en garde et précautions importantes »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### 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 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 lamotrigine dans le cadre des essais cliniques sur l'épilepsie. Aucun décès de la sorte n'a été signalé dans les essais cliniques réalisés chez des patients souffrant de troubles bipolaires. Par contre, de rares décès attribuables à une insuffisance

multi-organique ont aussi été rapportés chez des patients ayant utilisé le médicament dans le cadre du programme de soins de compassion et après la commercialisation du produit. La majorité de ces décès sont survenus en association avec d'autres événements médicaux graves, dont l'état de mal épileptique et la septicémie irrépressible, et l'infection à Hantavirus, ce qui rend difficile l'identification de la cause initiale.

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

- **Arrêt du traitement**

L'arrêt brusque d'un agent antiépileptique chez un patient qui répond à son traitement peut avoir un effet rebond et entraîner de nouvelles crises. En règle générale, le retrait d'un traitement antiépileptique devrait être graduel afin de réduire ce risque au minimum. À moins que, pour des raisons d'innocuité (c.-à-d. éruption cutanée), il soit nécessaire de cesser plus rapidement l'administration de MYLAN-LAMOTRIGINE (lamotrigine), il convient de réduire la posologie progressivement sur une période d'au moins 2 semaines (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

- **Contraceptifs hormonaux**

On doit informer les patientes prenant MYLAN-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 MYLAN-LAMOTRIGINE peuvent s'avérer nécessaires chez certaines patientes (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Contraceptifs oraux](#); [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la mise en marché, Contraceptifs oraux](#); et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instauration de MYLAN-LAMOTRIGINE chez les femmes prenant des contraceptifs oraux](#)).

- **Interactions avec d'autres antiépileptiques**

Lorsque la lamotrigine est associée à d'autres antiépileptiques, ces derniers peuvent en altérer la clairance. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de MYLAN-LAMOTRIGINE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

- **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 lamotrigine se sont produites. Plus précisément, les noms lamotrigine ou lamotrigine peuvent être confondus 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'agisse bien de lamotrigine ainsi que de la bonne présentation, et ce, chaque fois qu'ils font

renouveler leur ordonnance.

- **Patients souffrant de maladies particulières**

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

## Cardiovasculaire

- **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 (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

- **Troubles de la conduction du rythme cardiaque**

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

Les études *in vitro* ont montré que la lamotrigine est un faible inhibiteur des canaux sodiques cardiaques à des concentrations thérapeutiques, comparable aux agents antiarythmiques de classe IB connus. À la lumière de ces observations *in vitro*, la lamotrigine pourrait possiblement ralentir la conduction ventriculaire (en allongeant le complexe QRS) et induire une proarythmie. Cela pourrait provoquer la mort subite chez les patients présentant une cardiopathie structurelle ou fonctionnelle importante sur le plan clinique, comme une insuffisance cardiaque, une cardiopathie valvulaire, une cardiopathie congénitale, un trouble de la conduction, des arythmies ventriculaires, des canalopathies cardiaques (p. ex., le syndrome de Brugada), une cardiopathie ischémique importante sur le plan clinique ou de multiples facteurs de risque pour une coronaropathie. L'emploi concomitant d'autres inhibiteurs des canaux sodiques (p. ex., certains autres médicaments antiépileptiques) peut augmenter le risque de proarythmie. Par conséquent, tout bienfait escompté ou observé de la lamotrigine chez ces patients doit être évalué avec soin par rapport aux risques possibles de manifestations cardiaques graves ou mortelles (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)).

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

## Hématologique

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

## Hépatique/biliaire/pancréatique

Selon les résultats d'une étude pharmacocinétique à dose unique, la clairance apparente de la lamotrigine a diminué chez les patients présentant une atteinte hépatique de stade A, B ou C. Par conséquent, on doit réduire les doses de MYLAN-LAMOTRIGINE chez ce groupe de patients et être particulièrement prudent lorsqu'on administre MYLAN-LAMOTRIGINE à des patients présentant une atteinte hépatique sévère (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## Immunitaire

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) sont survenus chez des enfants et des adultes prenant lamotrigine pour diverses indications (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). 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 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 MYLAN-LAMOTRIGINE et d'envisager d'autres options thérapeutiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement](#)). On ne doit pas dépasser la dose initiale de MYLAN-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées.

## Surveillance et épreuves de laboratoire

Le lien entre l'efficacité clinique et les concentrations plasmatiques n'a pas été clairement établi. Compte tenu des interactions pharmacocinétiques possibles entre lamotrigine et d'autres médicaments, y compris les antiépileptiques, il peut être indiqué de surveiller les concentrations plasmatiques de lamotrigine et des médicaments pris en concomitance, particulièrement lors des ajustements posologiques. En général, le médecin jugera s'il doit surveiller les concentrations plasmatiques de MYLAN-LAMOTRIGINE et des autres médicaments et en modifier ou non la posologie.

## Neurologique

- **Méningite aseptique**

Le traitement par MYLAN-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 lamotrigine pour diverses indications. La maladie s'est manifestée notamment par des céphalées, de la fièvre, des nausées, des vomissements et une raideur de la nuque. Une éruption cutanée, une photophobie, une myalgie, des frissons, des troubles de la conscience et une somnolence ont également été observés dans certains cas. Les symptômes seraient apparus 1 à 40 jours après la mise en route du traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont résorbés après l'arrêt de lamotrigine. La réexposition au médicament a entraîné un retour rapide des symptômes (de 30 minutes à 1 jour après la reprise du traitement), souvent plus sévères. Certains des patients traités par 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 sévères, y compris de l'état de mal épileptique, pouvant mener à la rhabdomyolyse, au dysfonctionnement multi-organique et à la coagulation intravasculaire disséminée, parfois d'issue fatale. Des cas semblables sont survenus lors de l'emploi de la lamotrigine.

## Psychiatrique

### Idées et comportements suicidaires

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

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

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

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

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

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

## Rénal

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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit donc user de prudence lorsqu'on administre MYLAN-LAMOTRIGINE à des patients ayant une atteinte rénale sévère.

## Sensibilité/résistance

- **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)**

Des réactions d'hypersensibilité multi-organique, aussi appelées syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), se sont produites lors du traitement par 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'éosinophilie est souvent présente. Les symptômes de ce trouble varient et d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici pourraient aussi être touchés. Le syndrome présente des degrés de gravité très variables et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation intravasculaire disséminée et à une insuffisance multi-organique.

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

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

- **Hypersensibilité**

L'enrobage du comprimé à 100 mg contient des colorants azoïques (AD&C jaune no 6 / laque d'aluminium jaune soleil FCF et AD&C rouge no 40 / laque d'aluminium rouge allura AC) qui pourrait causer des réactions allergiques.

## Peau

- **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 lamotrigine et de 5 % chez les sujets recevant un placebo. Ces éruptions sont survenues habituellement durant les 6 premières semaines du traitement par lamotrigine et ont disparu sans interruption de ce dernier. On a cessé d'administrer 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 lamotrigine était augmentée plus rapidement et lorsque les patients prenaient simultanément lamotrigine et de l'acide valproïque, surtout en l'absence d'antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine. Consultez le [Tableau 7](#) et [Tableau 8](#); voir également [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

**Tableau 7 - Effet de l'administration concomitante d'antiépileptiques sur la fréquence des éruptions cutanées associées à Lamotrigine dans tous les essais cliniques contrôlés et non contrôlés menés chez des adultes, indépendamment du schéma d'ajustement posologique**

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

<sup>1</sup> Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone

<sup>2</sup> Les antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le mésuximide, la vigabatrine et la gabapentine

**Tableau 8 - Effet de la dose quotidienne initiale<sup>1</sup> de la lamotrigine administrée en traitement d'appoint avec d'autres antiépileptiques sur la fréquence des éruptions cutanées provoquant le retrait du traitement dans des essais cliniques menés chez des adultes**

Groupe d'antiépileptiques	Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine <sup>2</sup>		Antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine <sup>2</sup> + acide valproïque		Acide valproïque ± antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine <sup>3</sup>	
	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

<sup>1</sup> Dose quotidienne moyenne pour la semaine 1

<sup>2</sup> Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone

<sup>3</sup> Les antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le mésuximide, la vigabatrine et la gabapentine

Les retraits de traitement attribuables aux éruptions cutanées ont été plus fréquents lorsque les doses initiales de MYLAN-LAMOTRIGINE étaient plus élevées et les ajustements posologiques plus rapides qu'il est recommandé dans la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

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

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

### **Reprise du traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE**

On recommande de ne pas reprendre le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE chez les patients qui avaient cessé de l'utiliser en raison d'une éruption cutanée associée à ce médicament, à moins que les avantages escomptés ne l'emportent nettement sur les risques. Si le médecin décide de reprendre le traitement par MYLAN-LAMOTRIGINE chez un patient qui l'avait abandonné pour une raison quelconque, il doit évaluer la nécessité de prescrire la dose initiale recommandée. Plus l'intervalle depuis la prise de la dernière dose est long, plus on doit sérieusement songer à reprendre le traitement au moyen de la dose initiale recommandée. Si un patient a cessé de prendre MYLAN-LAMOTRIGINE pendant une période équivalant à plus de 5 demi-vies, il convient de suivre les recommandations et les directives s'appliquant à l'administration de la dose initiale. La demi-vie de lamotrigine est affectée par la prise de médicaments en concomitance (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

**MYLAN-LAMOTRIGINE ne doit être administré au cours de la grossesse que si les avantages escomptés du traitement l'emportent sur les risques possibles qui y sont associés.** Si le traitement par MYLAN-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.

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

Chez les rats, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale lorsque la

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

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

### **Registres de grossesses**

Les résultats de grossesses ont été recensés dans une population de quelque 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 2 registres, un risque accru de fissure labiopalatine isolée a été observé chez des nouveau-nés exposés à la lamotrigine durant le premier trimestre de grossesse comparativement à la population de référence de l'étude et aux taux historiques signalés dans la littérature. Le risque de malformation observé chez les bébés exposés à la monothérapie durant le premier trimestre, en regard des bébés non exposés, allait de 2,0 % (Registre nordaméricain) 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 suédois

Le Registre des naissances de la Suède (Swedish Medical Birth Register) fait état d'un taux de fissure labiopalatine isolée observé chez les nouveau-nés exposés à la lamotrigine (n = 403) de 9,9/1000 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 MYLAN-LAMOTRIGINE on conseille aux médecins de recommander aux patientes enceintes traitées par MYLAN-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 lamotrigine sur le travail et l'accouchement chez la femme sont inconnus.

### 7.1.2 Allaitement

On a signalé que 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 MYLAN-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 MYLAN-LAMOTRIGINE. Si une femme allaite pendant le traitement par la lamotrigine, on doit surveiller le nourrisson à la recherche 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.

### 7.1.4 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 [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#), [8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

**Dans de rares cas, des éruptions cutanées graves, y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante suraiguë (syndrome de Lyell), ont été signalées. Bien que la majorité des patients se soient rétablis après le retrait du médicament, certains ont présenté des cicatrices irréversibles et il y a eu de rares cas de décès associés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).**

Les effets indésirables observés chez les personnes prenant MYLAN-LAMOTRIGINE (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.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Effets indésirables courants

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

Les étourdissements, la diplopie, l'ataxie et la vision trouble ont été proportionnels à la dose administrée; ces effets ont été plus fréquents chez les sujets qui recevaient en association avec lamotrigine de la carbamazépine plutôt que d'autres antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine. La réduction de la dose quotidienne et/ou la modification de l'intervalle entre les doses de 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 lamotrigine et de l'acide valproïque ou encore lamotrigine et des antiépileptiques non-inducteurs d'enzymes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 7](#)).

### Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

Pour l'ensemble des études portant sur l'emploi de lamotrigine en traitement d'appoint chez des adultes, les effets indésirables le plus fréquemment associés au retrait de lamotrigine ont été les éruptions cutanées, les étourdissements, les céphalées, l'ataxie, les nausées, la diplopie, la somnolence, l'exacerbation des crises, l'asthénie et la vision trouble. Dans le cadre des essais cliniques contrôlés, 6,9 % des 711 sujets traités par 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 lamotrigine lors des études cliniques de précommercialisation, 358 (10,2 %) ont arrêté leur traitement en raison d'effets indésirables.

### Effets indésirables graves associés à l'arrêt du traitement

En tout, 2,3 % des patients épileptiques et des volontaires adultes ayant reçu lamotrigine lors des études de pré-marché 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 lamotrigine et à l'administration de lamotrigine et d'acide valproïque en concomitance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 8](#)).

### Essais cliniques contrôlés – traitement d'appoint chez des adultes

Le [Tableau 9](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus chez des patients atteints d'épilepsie réfractaires au traitement et recevant lamotrigine.

**Tableau 9 - Fréquence (%) des effets indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo ou comparatifs, menés chez des adultes<sup>1</sup>**

Différentes parties du corps / Effets indésirables <sup>4</sup>	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) <sup>2</sup>		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) <sup>3</sup>
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
<b>ORGANISME ENTIER</b>			
Céphalées	29,1	19,1	8,8
Lésions accidentelles	9,1	8,6	8,8
Asthénie	8,6	8,8	4,9
Syndrome grippal	7,0	5,5	4,9
Douleurs	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.
<b>SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE</b>			
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
<b>APPAREIL DIGESTIF</b>			
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
<b>APPAREIL LOCOMOTEUR</b>			
Myalgie	2,8	3,1	0,9
Arthralgie	2,0	0,2	2,9
<b>SYSTÈME NERVEUX</b>			
Étourdissements	38,4	13,4	9,8
Ataxie	21,7	5,5	0
Somnolence	14,2	6,9	11,8
Incoordination	6,0	2,1	12,7
Insomnie	5,6	1,9	3,9
Tremblements	4,4	1,4	0,9
Dépression	4,2	2,6	4,9

Différentes parties du corps / Effets indésirables <sup>4</sup>	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) <sup>2</sup>		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) <sup>3</sup>
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
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
<b>APPAREIL RESPIRATOIRE</b>			
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	S.O.	S.O.	3,0
<b>PEAU ET PHANÈRES</b>			
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
<b>SENS</b>			
Diplopie	27,6	6,7	0
Vision trouble	15,5	4,5	0
Autres troubles de la vision	3,4	1,0	0
<b>APPAREIL GÉNITO-URINAIRE</b>			
<b>Femmes</b>	<b>(n = 365)</b>	<b>(n = 207)</b>	<b>(n = 47)</b>
Dysménorrhée	6,6	6,3	S.O.
Troubles menstruels	5,2	5,8	S.O.
Vaginite	4,1	0,5	0

<sup>1</sup> Les patients des études résumées dans les 2 premières colonnes prenaient de 1 à 3 antiépileptiques inducteurs d'enzymes en concomitance avec 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.

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

<sup>3</sup> Étude 105 – 124 – C93

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

S.O. = sans objet

### **Autres manifestations observées lors des essais cliniques**

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

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

Au moins 1 % des sujets épileptiques et volontaires ayant pris 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 9](#)).

### **Essais cliniques – monothérapie chez des adultes**

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

### **Essais cliniques – monothérapie chez des patients âgés**

Lors d'une étude réalisée chez des patients âgés ayant reçu un diagnostic récent d'épilepsie, les effets indésirables ont été signalés à des fréquences généralement comparables à celles qui étaient rapportées chez des adultes (voir [Tableau 9](#)). Le taux des abandons attribuables aux effets indésirables a été de 21,6 %, l'éruption cutanée (3 %), les nausées (3 %) et les troubles de la coordination (3 %) constituant les effets le plus souvent associés à l'abandon du traitement, suivis de la somnolence (2 %), de la dépression (2 %), des blessures accidentelles (2 %) et du malaise (2 %) (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

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

**Tableau 10 - Fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement dans le cadre des essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint menés chez des adultes et des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut<sup>1</sup>**

<b>Différentes parties du corps / Effets indésirables</b>	<b>% des sujets prenant de la lamotrigine (n = 79)</b>	<b>% des sujets prenant un placebo (n = 90)</b>
<b>Organisme entier</b>		
Infection	13	8
Blessure accidentelle	9	7
Syndrome grippal	5	0
Asthénie	3	1
Douleur abdominale	3	0
Douleur au dos	1	0
Œdème du visage	1	0
Anomalies aux épreuves de laboratoire	1	0
Douleur	1	0
<b>Appareil cardio-vasculaire</b>		
Hémorragie	3	0
<b>Appareil digestif</b>		
Vomissements	9	7
Constipation	5	2
Diarrhée	4	2
Nausées	4	1
Anorexie	3	1
Stomatite aphteuse	1	0
Problèmes dentaires	1	0
<b>Système endocrinien</b>		
Syndrome de Cushing	1	0
Hypothyroïdie	1	0
<b>Système hématologique et lymphatique</b>		
Lymphadénopathie (tuméfaction des ganglions lymphatiques cervicaux)	1	0
<b>Système nerveux</b>		
Ataxie	4	1
Convulsions	4	1
Tremblements	3	0
Agitation	1	0
Coordination	1	0
Étourdissements	1	0
Labilité émotionnelle	1	0
Nervosité	1	0
Vertiges	1	0
<b>Appareil respiratoire</b>		

<b>Différentes parties du corps / Effets indésirables</b>	<b>% des sujets prenant de la lamotrigine (n = 79)</b>	<b>% des sujets prenant un placebo (n = 90)</b>
Pharyngite	14	10
Bronchite	9	7
Pneumonie	3	0
Dyspnée	1	0
<b>Peau</b>		
Éruption	9	7
Eczéma	4	0
Trouble des ongles	1	0
<b>Sens</b>		
Blépharite	1	0
Conjonctivite	1	0
Kératite	1	0
Douleur auriculaire	1	0
Douleur oculaire	1	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection urinaire	3	0
Balanite	2	0
Affection pénienne	2	0

<sup>1</sup> Les effets indésirables le plus souvent cités chez les enfants de  $\leq 12$  ans dans les 2 groupes traités ont été la pharyngite, la fièvre et l'infection.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques qui sont survenus à une fréquence  $\geq 1\%$  mais  $< 2\%$  sont mentionnés ci-après.

**Organisme entier** : douleur thoracique, frissons

**Appareil cardiovasculaire** : infarctus cérébral, bouffées vasomotrices, palpitations

**Tractus gastro-intestinal** : xérostomie

**Appareil locomoteur** : troubles articulaires, myasthénie

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

**Troubles du métabolisme** : hyperkaliémie, œdème périphérique

**Troubles de la peau** : acné, alopecie

**Organes des sens** : troubles oculaires

**Troubles génito-urinaires** : aménorrhée, dysurie

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

**Tractus gastro-intestinal** : œsophagite

**Système hématologique et lymphatique** : anomalies hématologiques (anémie, agranulocytose, anémie aplasique, coagulation intravasculaire disséminée, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopénie et thrombocytopénie), lymphadénopathie\*, lymphohistiocytose hémophagocytaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

\* On a signalé des cas de lymphadénopathie en l'absence de réactions d'hypersensibilité chez des patients ayant ou non des antécédents et prenant lamotrigine seul ou en association avec d'autres médicaments (y compris d'autres antiépileptiques). L'arrêt du traitement par 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 rapportés chez des patients recevant lamotrigine. Dans certains de ces cas, la réaction s'est résorbée après l'arrêt du traitement par lamotrigine, avec ou sans l'administration intraveineuse d'immunoglobulines. Les concentrations sériques d'immunoglobulines doivent être mesurées chez les patients traités par lamotrigine qui présentent des infections récurrentes.

**Voies aériennes inférieures** : apnée

**Troubles du métabolisme et de la nutrition** : hyponatrémie

**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 rares cas de méningite aseptique chez des patients prenant lamotrigine seul ou en association avec d'autres antiépileptiques. L'arrêt du traitement par lamotrigine a parfois fait céder la réaction (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#)).

\*\* 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instauration de MYLAN-LAMOTRIGINE chez les femmes prenant des contraceptifs oraux](#) et [9 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 lamotrigine et le recours à une corticothérapie.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UGT) sont les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Les médicaments qui induisent ou inhibent la glucuroconjugaison peuvent, par conséquent, modifier la clairance apparente de la lamotrigine. Des inducteurs puissants ou modérés de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (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 de familles spécifiques d'isoenzymes oxydases à fonctions mixtes n'ont pas été évalués de façon systématique. La lamotrigine peut induire son propre métabolisme, mais l'effet est modeste et il est peu probable que cela ait des conséquences importantes sur le plan clinique.

Il a été montré que certains médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) 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.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Risque de dépendance

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

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Antiépileptiques

Les effets nets de l'administration concomitante de lamotrigine avec d'autres antiépileptiques sont résumés au [Tableau 11](#). D'autres précisions relatives aux études menées sur ces interactions médicamenteuses sont fournies ci-dessous.

**Tableau 11 - Résumé des interactions de différents antiépileptiques avec la lamotrigine**

Antiépileptique	Concentration plasmatique de l'antiépileptique avec la lamotrigine <sup>1</sup> en traitement d'appoint	Concentration plasmatique de la lamotrigine avec l'antiépileptique en traitement d'appoint <sup>2</sup>
Carbamazépine	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Époxyde de carbamazépine <sup>3</sup>	Données discordantes	
Felbamate	Non évaluée	Aucun effet significatif
Gabapentine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Lacosamide	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
Pérampanel	Aucun effet significatif <sup>4</sup>	Aucun effet significatif
Phenobarbital	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Phénytoïne	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Prégabaline	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Primidone	Aucun effet significatif	↓ de 40 %
Topiramate	Aucun effet significatif <sup>4</sup>	Aucun effet significatif
Acide valproïque	Diminution <sup>5</sup>	↑ de 200 %
Acide valproïque + phénytoïne et/ou carbamazépine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Zonisamide	Non évaluée	Aucun effet significatif

<sup>1</sup> D'après les essais cliniques sur le traitement d'appoint et les études auprès de volontaires

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Non administré, mais il s'agit d'un métabolite actif de la carbamazépine.

<sup>4</sup> Faible augmentation qui ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

<sup>5</sup> Se reporter au paragraphe sur l'acide valproïque ci-dessous pour plus de renseignements.

↓ Diminution (induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine).

↑ Augmentation (inhibe la glucuroconjugaison de la lamotrigine).

La lamotrigine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance. Par contre, les antiépileptiques (comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) qui induisent les isoenzymes du cytochrome P450 induisent également les UGT et, par voie de conséquence, intensifient le métabolisme de la lamotrigine en accroissant la clairance plasmatique de la lamotrigine et en réduisant sa demi-vie d'élimination (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

#### **Felbamate** (non disponible au Canada)

Dans le cadre d'une étude croisée menée chez 21 hommes volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de felbamate (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**

Dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés par placebo menés chez des patients manifestant des crises partielles, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine n'ont pas été modifiées par l'administration concomitante de lacosamide (à raison de 200, 400 ou 600 mg/jour).

#### **Lévétiracétam**

Les interactions médicamenteuses possibles entre le lévétiracétam et la lamotrigine ont été évaluées d'après les concentrations sériques des 2 agents lors d'essais cliniques contrôlés par placebo. Chez 48 patients épileptiques réfractaires au traitement recevant des doses stables de lamotrigine, l'administration concomitante de lévétiracétam (1000-4000 mg/jour) n'a pas influencé les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre de la lamotrigine. De même, la lamotrigine n'a pas influencé les paramètres pharmacocinétiques du lévétiracétam.

#### **Oxcarbazépine**

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

#### **Pérampanel**

Dans une analyse pharmacocinétique de population des données de trois essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'emploi du pérampanel en traitement d'appoint chez des patients manifestant des crises partielles et des crises tonico-cloniques primaires généralisées, 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 envergure n'est pas considéré comme étant 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 100-600 mg/jour) et de prégabaline à 600 mg/jour (200 mg, 3 f.p.j.), les concentrations plasmatiques minimales de lamotrigine à l'état d'équilibre n'étaient pas modifiées par la prégabaline. Les paramètres pharmacocinétiques de la prégabaline, lorsqu'elle était administrée en concomitance avec la lamotrigine dans le cadre de cette étude, semblaient similaires aux valeurs observées par le passé pour la prégabaline chez des volontaires sains.

### **Topiramate**

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

### **Acide valproïque**

L'acide valproïque réduit la clairance plasmatique de la lamotrigine et prolonge sa demi-vie d'élimination (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Lorsqu'on a administré 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 lamotrigine au schéma thérapeutique n'a toutefois pas influé sur la concentration plasmatique d'acide valproïque chez les personnes qui prenaient en plus des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées](#)).

### **Zonisamide (non disponible au Canada)**

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

### **Autres interactions médicamenteuses :**

#### **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 ( $\geq 100$  mg/jour), les doses d'aripiprazole de 10 mg/jour ont été augmentées sur une période de 7 jours jusqu'à la dose cible de 30 mg par jour, laquelle a été

maintenue pendant 7 jours supplémentaires. Une baisse moyenne d'environ 10% de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la lamotrigine a été observée. Il est peu probable qu'une réduction de cet ordre ait des conséquences cliniques.

### **Atazanavir-ritonavir**

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

Pour instaurer le traitement par la lamotrigine chez des patients recevant déjà une association atazanavir-ritonavir, il convient de suivre les lignes directrices recommandées pour l'augmentation posologique graduelle que la lamotrigine soit ajoutée au valproate (un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine) ou à un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, ou encore qu'elle soit ajoutée en l'absence de valproate ou d'un inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

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

### **Lopinavir-ritonavir**

Une étude menée auprès de volontaires en bonne santé a révélé que l'association lopinavir-ritonavir réduit de moitié environ les concentrations plasmatiques de la lamotrigine. Au moins 14 des 22 volontaires adultes en bonne santé ont fait état de diarrhée et 5 des 22 sujets ont signalé une éruption cutanée après l'ajout de l'association lopinavir-ritonavir (400 mg/100 mg, 2 f.p.j.) au traitement par la lamotrigine (doses atteignant 200 mg, 2 f.p.j.) alors que 1 des 24 volontaires a signalé de la diarrhée ou une éruption cutanée lorsque la lamotrigine a été employée seule (doses atteignant 100 mg, 2 f.p.j.). La diarrhée est un effet indésirable courant de l'association lopinavir-ritonavir. Dans le cadre de cette étude, l'augmentation de la dose de lamotrigine a été rapide, ce qui constitue un facteur de risque connu d'éruption cutanée. Les éruptions cutanées ont commandé l'arrêt des médicaments. Un sujet a également dû cesser la prise des médicaments en raison de taux élevés d'AST et d'ALT. Il convient d'être prudent lorsque la lamotrigine et l'association lopinavir-ritonavir sont employées concurremment. Chez les patients recevant un traitement concomitant par l'association lopinavir-ritonavir, on doit utiliser le schéma thérapeutique recommandé pour l'ajout de MYLAN-LAMOTRIGINE à des médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

### **Olanzapine**

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

## Transporteur de cations organiques 2 (OCT 2)

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

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 % (CI<sub>50</sub>) de 53,8 mcM.

## Contraceptifs oraux

### Effet des contraceptifs oraux sur lamotrigine

Dans un essai mené auprès de 16 femmes volontaires, une préparation contraceptive orale renfermant 30 mcg d'éthinylestradiol et 150 mcg de lévonorgestrel a augmenté la clairance apparente de la lamotrigine (300 mg/j) d'environ 2 fois et a diminué l'ASC et la C<sub>max</sub> de 52 % et de 39 % en moyenne, respectivement. Dans cette étude, la concentration sérique minimale de la lamotrigine a augmenté graduellement et s'est avérée environ 2 fois plus élevée en moyenne à la fin de la semaine de prise de la préparation inactive, comparativement à la fin du cycle hormonal actif.

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

Des récives de crises ont été signalées après commercialisation chez des femmes prenant de la lamotrigine et des contraceptifs hormonaux. Des ajustements posologiques seront nécessaires chez la plupart des femmes recevant des contraceptifs oraux (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Instauration de MYLAN-LAMOTRIGINE chez les femmes prenant des contraceptifs oraux](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### Effet de lamotrigine sur les contraceptifs oraux

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

Les effets de lamotrigine administré à des doses autres que 300 mg/j n'ont pas été étudiés.

La portée clinique des variations hormonales observées sur l'activité ovulatoire est inconnue. Cependant, on ne peut exclure la possibilité d'une efficacité réduite du contraceptif chez certaines patientes. Par conséquent, on doit demander aux patientes de signaler rapidement toute modification de leur profil de saignements menstruels (p. ex., saignements intermenstruels).

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

L'effet des autres préparations contraceptives hormonales ou de l'hormonothérapie substitutive sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine n'a pas été évalué, bien qu'il puisse être similaire à celui des contraceptifs oraux. Par conséquent, des ajustements posologiques seront nécessaires dans la plupart des cas, au même titre qu'avec les contraceptifs oraux (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Instauration de MYLAN-LAMOTRIGINE chez les femmes prenant des contraceptifs oraux](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Rifampine**

Lors d'une étude réalisée chez 10 hommes volontaires, la rifampine (600 mg/j, pendant 5 jours) a augmenté significativement, soit d'environ 2 fois, la clairance apparente d'une dose unique de 25 mg de lamotrigine (diminution de l'ASC d'à peu près 40 %). Chez les patients prenant à la fois de la rifampine et lamotrigine on doit suivre le calendrier d'augmentation posologique graduelle se rapportant aux médicaments pris en concomitance qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

### **Rispéridone**

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

### **Médicaments réduisant la conduction cardiaque**

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction du rythme cardiaque](#).

## **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

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.

# **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

## **10.1 Mode d'action**

Lamotrigine est un médicament qui appartient à la classe des phényltriazones dont la composition chimique est différente de celle des autres antiépileptiques actuels.

On croit que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodiques sensibles au potentiel d'action en stabilisant la membrane neuronale et en empêchant la libération d'acides aminés neurotransmetteurs

excitateurs (notamment celle du glutamate et de l'aspartate) qui, semble-t-il, jouent un rôle dans le déclenchement et la propagation des crises épileptiques.

## 10.2 Pharmacodynamie

Les études *in vitro* montrent que la lamotrigine exerce une activité antiarythmique de classe IB à des concentrations thérapeutiques pertinentes. Elle inhibe les canaux sodiques cardiaques humains grâce à un début et un arrêt rapides de l'action cinétique et une forte dépendance au voltage, conformément aux autres agents antiarythmiques de classe IB. À des doses thérapeutiques, la lamotrigine n'a pas ralenti la conduction ventriculaire (élargissement du complexe QRS) chez les sujets en bonne santé dans le cadre d'une étude approfondie sur l'intervalle QT; toutefois, chez les patients présentant une cardiopathie structurelle ou fonctionnelle importante sur le plan clinique, la lamotrigine pourrait potentiellement ralentir la conduction ventriculaire en allongeant la durée du complexe QRS et en induisant une proarythmie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction du rythme cardiaque](#)).

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

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

### Distribution

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

### Métabolisme

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

### Élimination

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

## Populations et états particuliers

- **Enfants** : Chez les enfants, la lamotrigine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en l'espace de 1 à 6 heures. Le  $V_d/F$  moyen de la lamotrigine chez des enfants de 5 à 11 ans (1,3 à 1,4 L/kg) a été semblable à celui observé chez des adultes (0,9 à 1,4 L/kg), mais il a été plus élevé chez les enfants plus jeunes (1,8 à 2,3 L/kg). Comme chez les adultes, l'élimination de la lamotrigine chez les enfants a été modifiée par l'administration concomitante d'antiépileptiques. Bien que la clairance plasmatique apparente (CL/F) suite à la prise orale ait été plus élevée et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) plus courte chez les enfants plus jeunes que chez les enfants plus âgés, la CL/F moyenne a été supérieure et la demi-vie moyenne plus courte chez les enfants de ces 2 groupes d'âge que chez les adultes. Les résultats de l'analyse démographique ont démontré que les clairances plasmatiques apparentes estimées chez les patients de 13 à 18 ans étaient semblables à celles notées chez les adultes.
- **Personnes âgées** : Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique, basée sur des essais individuels effectués auprès de patients adultes jeunes ( $n = 138$ ) et âgés ( $n = 13$ ) atteints d'épilepsie, la clairance de la lamotrigine chez les patients âgés n'a pas changé jusqu'au degré de signification clinique. Après l'administration de doses uniques, la clairance apparente a été de 12 % plus faible chez les patients âgés, soit 31 mL/min chez les patients de 70 ans et 35 mL/min chez ceux de 20 ans. Après 48 semaines de traitement, la différence dans la clairance a été de 10 %, soit 37 mL/min chez les patients de 70 ans et 41 mL/min chez les patients de 20 ans. On a également étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 volontaires âgés en bonne santé qui ont reçu chacun une dose unique de 150 mg par voie orale. La clairance moyenne chez les sujets âgés (0,39 mL/min) se situe dans la fourchette de la clairance moyenne (0,31 à 0,65 mL/min) obtenue au cours des 9 études menées chez des adultes non âgés ayant reçu des doses uniques de 30 à 450 mg (voir aussi [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- **Insuffisance hépatique** : On a mené une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de lamotrigine chez 24 sujets présentant différents degrés d'atteinte hépatique (stade A, atteinte légère,  $n = 12$ ; stade B, atteinte modérée,  $n = 5$ ; stade C, atteinte sévère,  $n = 7$ ) et 12 sujets en bonne santé qui constituaient le groupe témoin. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou sévère, les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe et de la demi-vie plasmatique étaient environ 2 et 3 fois plus élevées, respectivement, que celles notées chez le groupe témoin, la clairance diminuant de manière proportionnelle. Dans le groupe de patients présentant une atteinte hépatique légère, on a noté, même s'il n'y avait pas de différence statistique entre les valeurs moyennes de ce groupe et celles du groupe témoin, qu'un sous-groupe de 1 à 4 patients (selon le paramètre pharmacocinétique examiné) affichait des valeurs individuelles anormales, correspondant à celles du groupe de patients présentant une atteinte hépatique modérée (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 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.

- **Insuffisance 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

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

### 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 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 12](#). Chez les enfants épileptiques, ces valeurs sont présentées au [Tableau 13](#).

**Tableau 12 - 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 <sup>2</sup>	Lamotrigine + anti-épileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque	Lamotrigine + antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine + acide valproïque
T <sub>max</sub> (h)	Dose unique	2,2 (0,25-12,0) <sup>1</sup>	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 <sub>½</sub>	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.

Doses de lamotrigine administrées		Jeunes volontaires en bonne santé			Adultes épileptiques	
		Lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque <sup>2</sup>	Lamotrigine + anti-épileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque	Lamotrigine + antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine + acide valproïque
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

<sup>1</sup> Écart des valeurs individuelles dans tous les essais.

<sup>2</sup> 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 13 - Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des enfants épileptiques**

Population d'enfants à l'étude	Nombre de sujets	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min/kg)
<b>Enfants de 10 mois à 5,3 ans</b>				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	10	3,0 (1,0-5,9)	7,7 (5,7-11,4)	3,62 (2,44-5,28)
Patients prenant des antiépileptiques n'ayant aucun effet connu sur les enzymes métabolisant le médicament	7	5,2 (2,9-6,1)	19,0 (12,9-27,1)	1,2 (0,75-5,42)
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)
<b>Enfants de 5 à 11 ans</b>				
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 (1,0-3,0)	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)

Population d'enfants à l'étude	Nombre de sujets	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/min/kg)
<b>Patients de 13 à 18 ans</b>				
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<sub>max</sub> 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 influencé les concentrations plasmatiques de la lamotrigine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Antiépileptiques](#)).

**Autres interactions médicamenteuses :** L'administration prolongée d'acétaminophène a entraîné une légère réduction de la t<sub>1/2</sub> et l'augmentation de la clairance d'une dose unique de lamotrigine. Selon les études, les contraceptifs oraux et la rifampine augmentent également la clairance apparente de la lamotrigine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'administration concomitante d'olanzapine n'a pas eu d'effet pertinent sur le plan clinique sur les paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Les comprimés MYLAN-LAMOTRIGINE doivent être conservés au sec, à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C) à l'abri de la lumière.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière pour la manipulation n'est nécessaire.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

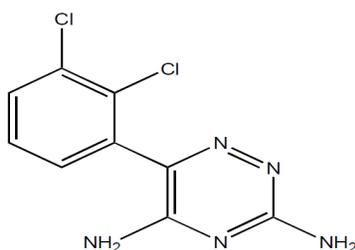
Nom propre : Lamotrigine

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

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_9H_7Cl_2N_5$ , 256,09 g/mol

Formule de structure :



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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.2 Résultats de l'étude

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

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

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

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

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

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Étude à jeun

Une étude de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique (1 x 150 mg) a été menée auprès d'adultes de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-LAMOTRIGINE à 150 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés Lamictal® à 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 28 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Lamotrigine (1 x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	63417,81 64141,02 (15,10)	62874,75 63412,12 (13,37)	100,9	98,8 - 103,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1853,07 1872,81 (14,71)	1861,06 1882,74 (15,39)	99,6	94,6 - 104,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,92 (73,11)	1,76 (109,15)		

<sup>1</sup> Comprimés MYLAN-LAMOTRIGINE (lamotrigine), 150 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés Lamictal® (lamotrigine), 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la lamotrigine, l'ASC<sub>i</sub> et la T<sub>1/2</sub> n'ont pu être calculées de façon précise à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

### Étude alimentée

Une étude de type croisé avec permutation, à répartition aléatoire et à dose unique (1 x 150 mg) a été menée auprès d'adultes de sexe masculin, en santé, après un repas très calorique à forte teneur en gras, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MYLAN-LAMOTRIGINE à 150 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) à celle des comprimés Lamictal® à 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 28 sujets inclus dans l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Lamotrigine (1 x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>0-72h</sub> (ng·h/mL)	60174,26 61050,80 (17,93)	60524,29 61343,42 (17,11)	99,2 %	96,4 - 102,0 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1724,17 1735,08 (11,48)	1681,43 1691,03 (11,02)	102,7 %	100,2 - 105,3 %
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,66 (35,72)	4,45 (19,13)		

<sup>1</sup> Comprimés MYLAN-LAMOTRIGINE (lamotrigine), 150 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>2</sup> Comprimés Lamictal® (lamotrigine), 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

En raison de la longue demi-vie d'élimination de la lamotrigine, l'ASC<sub>1</sub> et la T<sub>1/2</sub> n'ont pu être calculées de façon précise à partir des données obtenues dans le cadre de cette étude.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Études menées *in vivo*

Le profil d'activité antiépileptique de la lamotrigine obtenu au cours des études menées *in vivo* chez l'animal permet de supposer que cet agent peut être bénéfique dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées. On a démontré l'efficacité de la lamotrigine au moyen des tests suivants : le test d'électrochoc maximal (MES), le test de la dose maximale de pentylènetétrazole, ainsi que les tests d'évaluation de la décharge après stimulation électrique (EEAD) et visuelle (VEAD). Chez la souris et chez le rat, l'effet de la lamotrigine est plus long que celui de la phénytoïne, de la carbamazépine, du diazépam et du valproate. Sa puissance se compare à celle de la phénytoïne (souris), du phénobarbital (rat), de la carbamazépine (rat) et du diazépam (souris) (voir le [Tableau 14](#)).

**Tableau 14 - Puissance et durée de l'effet de la lamotrigine à la suite de crises provoquées au cours du test d'électrochoc maximal**

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

Les études ayant porté sur l'administration d'une seule dose de lamotrigine par voie orale à des souris et à des rats ont mis en évidence des DE<sub>50</sub> variant entre 1,9 et 3,8 mg/kg. On a observé des effets toxiques sur le SNC seulement lorsqu'on a administré une dose de lamotrigine équivalant à plusieurs fois la DE<sub>50</sub>, ces effets ont été les suivants : ataxie et tremblements (à 140 mg/kg); convulsions (à 300 et à 675 mg/kg chez la souris et chez le rat, respectivement). Les DE<sub>50</sub> obtenues chez la souris et chez le rat auxquels on avait administré plusieurs doses du médicament ne différaient pas des DE<sub>50</sub> observées lors de l'administration d'une dose unique. Chez la souris, la lamotrigine en administration prolongée a été bien tolérée à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg/jour. Chez le rat, on a observé de rares cas de convulsions possiblement liés au traitement (pas plus d'un seul cas par groupe posologique de 46 à 49 animaux); pour la posologie de 15 mg/kg/jour, cet effet ne s'est manifesté qu'à partir de la 24<sup>e</sup> semaine du traitement prolongé par voie orale.

#### Pharmacocinétique – Évaluation préclinique

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

#### Études menées *in vitro*

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

On a démontré que la lamotrigine est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase *in vitro*. Par conséquent, il existe un risque d'interférence avec le métabolisme des folates durant le traitement au

long cours (voir [7.1.1 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 générale :

Toxicité aiguë : Les doses uniques létales de lamotrigine ont été déterminées chez la souris et chez le rat mâle et femelle, pour les voies orale et intraveineuse. Le [Tableau 15](#) donne la liste des DL<sub>50</sub> obtenues.

**Tableau 15 - Études sur la toxicité aiguë**

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

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

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

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

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

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

diminution de la consommation alimentaire (10 mg/kg); nystagmus (15 mg/kg); agitation et légère perte pondérale (20 mg/kg).

Dans des études de longue durée sur les effets toxiques de la lamotrigine par voie orale, des souris ont reçu durant 90 jours des doses quotidiennes de lamotrigine pouvant atteindre 60 mg/kg. Par ailleurs, on a administré à des rats durant 90 jours, 6 mois et un an des doses de lamotrigine pouvant atteindre 30 mg/kg/j, 25 mg/kg/j et 15 mg/kg/j, respectivement. Le seul effet constaté chez les souris a été un accroissement en poids du contenu gastrique, vraisemblablement lié à la prolongation du temps de vidange gastrique (30 et 60 mg/kg/j). Les principales manifestations liées au médicament chez le rat ont été des modifications histopathologiques, observées à toutes les doses administrées; les autres effets constatés ont été semblables à ceux notés au cours d'études de durée intermédiaire chez le rat. On a aussi effectué des évaluations chez d'autres espèces, notamment à l'examen au microscope photonique des coupes rénales provenant d'animaux à qui on avait administré de la lamotrigine; on a également effectué des études *in vitro* sur la fixation de la lamotrigine radiomarquée par le cortex rénal. Ces études n'ont permis de démontrer des effets rénaux que chez les rats mâles, effets qui consistaient en une exacerbation de la modification spontanée des gouttelettes hyalines liée à l'épuration de la globuline  $\alpha_{2u}$  dans les tubes proximaux. La globuline  $\alpha_{2u}$  est une protéine spécifique synthétisée par le foie du rat mâle seulement. Les gouttelettes hyalines sont des lysosomes secondaires qui contiennent de la globuline  $\alpha_{2u}$ . 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  $\alpha_{2u}$ . 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.

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

**Cancérogénicité :** On n'a pas observé d'effet cancérigène chez des souris ayant reçu de la lamotrigine par voie orale (10 à 30 mg/kg/j) durant une période pouvant atteindre 106 semaines. La lamotrigine ne s'est pas révélée davantage cancérigène dans le cadre de deux études menées sur des rats auxquels on avait administré des doses quotidiennes variant entre 1 et 10 mg/kg durant une période pouvant atteindre 104 semaines (femelles) ou 112 semaines (mâles). Dans ces deux études, le traitement n'a pas influé sur la survie.

**Génotoxicité :** La lamotrigine ne s'est pas révélée mutagène dans des analyses de mutagénicité *in vitro* effectuées sur des systèmes microbien (test d'Ames) ou mammifère (lymphomes de souris), avant ou après activation métabolique. La lamotrigine n'a, en outre, eu aucun effet sur la fréquence des aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains en culture exposés à des concentrations de lamotrigine atteignant 1000 mcg/mL, et ce, avant ou après activation métabolique de type S9. Les

analyses menées avant activation métabolique à des concentrations de lamotrigine de 500 et de 1000 mcg/mL ont pour leur part mis en évidence des effets cytotoxiques du médicament.

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

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

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

La lamotrigine ne s'est pas révélée tératogène même à des doses toxiques pour la mère et létales pour le fœtus. Cela dit, comme les études effectuées sur la reproduction animale ne permettent pas

toujours de prévoir la réponse chez le sujet humain, la lamotrigine ne doit être administrée à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. Les données provenant des études cliniques montrent que la lamotrigine n'influe pas sur les concentrations sanguines de folates chez l'adulte; ses effets sur la concentration sanguine fœtale de folates sont toutefois inconnus.

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. LAMICTAL (Comprimés, 25, 100, 150 mg), numéro de contrôle de la présentation 251591, Monographie de produit, GlaxoSmithKline Inc. (17 décembre 2021)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr MYLAN-LAMOTRIGINE

#### Comprimés de lamotrigine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **MYLAN-LAMOTRIGINE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **MYLAN-LAMOTRIGINE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Éruptions cutanées graves :

Lors de la prise de MYLAN-LAMOTRIGINE, certaines personnes ont eu des réactions cutanées graves et ont dû se rendre à l'hôpital. Le risque d'éruption cutanée grave est plus grand si vous :

- prenez plus de comprimés que votre médecin ne vous l'a prescrit;
- avez des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée à la suite de la prise d'autres médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie.

Les symptômes d'une réaction cutanée grave peuvent comprendre :

- ampoules ou peau qui pèle autour des yeux, des lèvres, de la bouche ou des organes génitaux;
- enflure du visage et/ou de la langue;
- enflure des ganglions lymphatiques;
- urticaire;
- fièvre.

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

#### Pour quoi MYLAN-LAMOTRIGINE est-il utilisé?

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

#### Comment MYLAN-LAMOTRIGINE agit-il?

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

## Quels sont les ingrédients dans MYLAN-LAMOTRIGINE?

Ingrédients médicinaux : lamotrigine

Ingrédients non médicinaux :

lactose anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique.

De plus, les 100 mg (comprimés de pêche) contiennent également Lake Blend Orange (FD&C Yellow #6/Sunset Yellow FCF Aluminium Lake et FD&C Red #40/Allura Red AC Aluminium Lake) et les 150 mg (jaune clair) contiennent également du jaune d'oxyde de fer.

## MYLAN-LAMOTRIGINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés à 25 mg, à 100 mg et à 150 mg

## Ne prenez pas MYLAN-LAMOTRIGINE si :

- Vous êtes allergique à la lamotrigine ou à tout autre ingrédient de MYLAN-LAMOTRIGINE (voir **Quels sont les ingrédients dans MYLAN-LAMOTRIGINE?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant que vous ou votre enfant preniez MYLAN-LAMOTRIGINE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous ou votre enfant :**

- Prenez d'autres antiépileptiques.
- Prenez déjà de la lamotrigine ou en avez déjà pris, mais avez dû arrêter d'en prendre.
- Avez déjà eu une éruption cutanée lors d'un traitement antérieur par la lamotrigine ou tout autre médicament antiépileptique.
- Avez déjà eu une méningite.
- Êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Il existe un risque de malformations congénitales associé à l'emploi de MYLAN-LAMOTRIGINE pendant la grossesse.
- Allaitiez. MYLAN-LAMOTRIGINE passe dans le lait maternel et peut produire des effets indésirables chez le nourrisson allaité.
- Prenez des contraceptifs oraux ou d'autres produits à base d'hormones destinées aux femmes.
- Souffrez d'une maladie du foie, des reins ou du cœur.
- 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) ou d'autres troubles cardiaques (y compris des problèmes de rythme cardiaque).
- Consommez de l'alcool régulièrement.
- Présentez ou avez présenté des infections à répétition.

## Autres mises en garde à connaître :

**Arrêt du traitement :** N'arrêtez PAS soudainement de prendre MYLAN-LAMOTRIGINE sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé. Si vous le faites, vous risquez d'avoir plus de convulsions.

L'arrêt de votre traitement doit être progressif après discussion avec votre professionnel de la santé.

**Grossesse :** MYLAN-LAMOTRIGINE peut nuire au bébé à naître. Ne prenez MYLAN-LAMOTRIGINE pendant la grossesse que si vous avez parlé des risques avec votre médecin et que vous avez décidé que vous deviez le faire. Si vous devenez enceinte pendant que vous prenez MYLAN-LAMOTRIGINE, demandez à votre professionnel de la santé comment vous inscrire au Registre nord-américain des grossesses chez les femmes prenant des médicaments antiépileptiques (North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry). Vous pouvez vous inscrire à ce registre en composant le 1-888-233-2334. Le but de ce registre est de recueillir des informations sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Des renseignements sur le registre sont également disponibles sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>.

**Pensées et comportements suicidaires :** Si, à tout moment, vous avez des idées d'automutilation ou de suicide, communiquez avec un professionnel de la santé ou présentez-vous à l'hôpital **immédiatement**. Il peut être utile de dire à un parent ou à un ami proche comment vous vous sentez et de lui demander de vous prévenir s'il remarque des changements dans votre comportement.

**Conduite et utilisation de machines :** Les personnes dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire de véhicules ni faire fonctionner de machines ou d'appareils. MYLAN-LAMOTRIGINE peut provoquer des étourdissements, une somnolence, des troubles de la coordination et/ou une vision brouillée. Il faut éviter de pratiquer des activités nécessitant une attention particulière tant que vous ne saurez pas comment vous/votre enfant réagissez à MYLAN-LAMOTRIGINE.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous/votre enfant prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MYLAN-LAMOTRIGINE :**

- autres médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, tels que l'acide valproïque (valproate), la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone;
- rispéridone, un médicament utilisé pour traiter les troubles psychotiques (par exemple, la schizophrénie, le trouble bipolaire);
- rifampine, un antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- procaïnamide, un médicament utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque;
- metformine, un médicament utilisé pour traiter le diabète;
- association de lopinavir et de ritonavir, ou d'atazanavir et de ritonavir, des médicaments utilisés dans le traitement du VIH/SIDA;
- contraceptifs oraux et autres produits à base d'hormones destinées aux femmes;
- acétaminophène (de rares cas de convulsions ont été signalés);
- tout médicament qui influe sur votre rythme cardiaque;
- zonisamide (**non disponible au Canada**), un médicament utilisé pour traiter l'épilepsie et la maladie de Parkinson.

Vous ne devez ni commencer ni arrêter la prise de contraceptifs oraux ou d'autres produits à base d'hormones destinées 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 MYLAN-LAMOTRIGINE et des contraceptifs oraux ou d'autres produits à base d'hormones destinées aux femmes, informez-en votre médecin le plus rapidement possible.

MYLAN-LAMOTRIGINE peut fausser certains tests de laboratoire visant à détecter la présence d'autres médicaments. Si vous devez vous soumettre à des épreuves de laboratoire, indiquez au professionnel de la santé que vous prenez MYLAN-LAMOTRIGINE.

#### **Comment prendre MYLAN-LAMOTRIGINE :**

- Prenez MYLAN-LAMOTRIGINE en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- N'arrêtez pas soudainement de prendre MYLAN-LAMOTRIGINE, car cela peut augmenter le nombre de crises convulsives que vous avez et leur gravité.
- Il est important de respecter vos rendez-vous de suivi médical.
- MYLAN-LAMOTRIGINE peut être pris avec ou sans aliments.
- Ils doivent être avalés entiers. Ils ne doivent PAS être croqués ni écrasés.

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de santé décidera de la meilleure dose de MYLAN-LAMOTRIGINE pour vous. Il pourra augmenter ou diminuer la dose en fonction de votre réponse au médicament. Suivez attentivement ses directives. Ne modifiez pas votre dose, sauf si votre professionnel de la santé vous le demande.

#### **Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MYLAN-LAMOTRIGINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

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

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MYLAN-LAMOTRIGINE?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MYLAN-LAMOTRIGINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé :

- vision double, vision brouillée;
- maux de tête;

- tremblements, troubles de la coordination;
- étourdissements;
- nausées, vomissements, indigestion;
- douleur thoracique;
- douleur au cou, à l'abdomen ou aux articulations;
- faiblesse ou fatigue;
- somnolence;
- troubles du sommeil (insomnie);
- congestion nasale;
- éruptions cutanées;
- agressivité, agitation ou irritabilité;
- anxiété;
- cauchemars.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé.</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>TRÈS COURANT</b>			
Éruptions cutanées ou rougeurs		✓	
<b>COURANT</b>			
<b>Aggravation des crises convulsives</b> : crises plus fréquentes chez les personnes atteintes d'épilepsie			✓
<b>RARE</b>			
<b>Méningite aseptique</b> (inflammation de la paroi protectrice du cerveau) : fièvre, nausées, vomissements, maux de tête soudains ou raideur de la nuque, sensibilité extrême à la lumière vive			✓
<b>Choréoathétose</b> (trouble du mouvement) : mouvements anormaux et incontrôlables des muscles pouvant se produire au niveau du visage, des yeux, du nez, de la bouche/de la langue, du cou, du tronc, des bras ou des jambes	✓		
<b>Conjonctivite</b> (infection des yeux) : yeux rouges qui démangent accompagnés d'écoulements, de gonflement et de formation de croûtes sur les paupières		✓	
<b>Réactions cutanées graves</b> : fièvre, éruption cutanée grave, enflure			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
des ganglions lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, ampoules et peau qui pèle pouvant apparaître à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et s'étendre à d'autres régions du corps			
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Problèmes sanguins</b> : sensation de grande fatigue, rythme cardiaque rapide, essoufflement, faiblesse musculaire		✓	
<b>Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH)</b> (affection grave causant l'hyperactivité du système immunitaire et pouvant entraîner la mort) : 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			✓
<b>Hallucinations</b> (le fait de voir ou d'entendre des choses qui ne sont pas réellement présentes)		✓	
<b>Problèmes rénaux</b> : inflammation des reins ressentie comme une douleur au bas du dos et/ou une douleur au moment d'uriner (néphrite tubulo-interstitielle); elle		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peut être accompagnée d'une inflammation de l'œil (uvéïte) causant de la douleur et/ou des problèmes visuels			
<b>Problèmes de foie</b> : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, douleur ou gonflement dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée		✓	
<b>Lymphadénopathie</b> (enflure des ganglions lymphatiques) : enflure du visage ou gonflement des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne		✓	
<b>Graves troubles de la coagulation sanguine</b> (apparition de petits caillots sanguins dans tout l'organisme) : saignements inattendus ou prolongés, notamment au niveau des gencives ou du nez; enflure avec rougeur ou douleur de la région touchée, ecchymoses (bleus), sang dans l'urine			✓
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)</b> (réaction cutanée grave pouvant entraîner la mort, pouvant toucher un ou plusieurs organes) : fièvre, éruption cutanée grave, peau qui pèle, ganglions lymphatiques enflés, symptômes semblables à ceux de la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne dans la poitrine, sensation			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de soif, besoin moins fréquent d'uriner, urine moins abondante			
<b>Insuffisance multi-organique</b> (insuffisance simultanée de plusieurs organes tels que les poumons, les reins et le cœur, pouvant entraîner la mort) : nausées ou vomissements, diminution de la production d'urine, gonflement des chevilles et des pieds, douleur à la poitrine, difficultés à respirer (au repos ou à l'effort), convulsions			✓
<b>Rhabdomyolyse</b> (dégradation d'un muscle lésé) : sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur du thé)			✓
Idées suicidaires ou pensées autoagressives (voulant se faire du mal)		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

### **Entreposage :**

Conservez les comprimés de MYLAN-LAMOTRIGINE à la température ambiante (de 15 °C à 30 °C), dans un endroit sec, à l'abri de la lumière. Refermez bien le flacon après avoir pris les comprimés dont vous avez besoin.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de MYLAN-LAMOTRIGINE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-596-9526.

Le présent dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC.

Dernière révision : 24 juillet 2023