

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr**SANDOZ**<sup>®</sup> LACOSAMIDE

comprimés pelliculés de lacosamide

à 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg

Norme Ph.Eur.

Antiépileptique

Sandoz Canada Inc.  
110 rue de Lauzon  
Boucherville, Québec  
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :  
01 octobre 2018

Date de révision :  
17 août 2023

Numéro de contrôle : 273435

## CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS CONCERNANT L'ÉTIQUETAGE

<a href="#">7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	08/2023
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, 7.1.2 Allaitement</a>	08/2023

### TABLE DES MATIÈRES

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

<b>CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS CONCERNANT L'ÉTIQUETAGE .....</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 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Recommandation et adaptation posologique.....	4
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières .....	15
7.1.1 Femmes enceintes .....	15
7.1.2 Allaitement.....	15
7.1.3 Pédiatrie .....	15
7.1.4 Gériatrie .....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques.....	23

8.4	Épreuves de laboratoire anormaux : données hématologiques, cliniques, chimiques et autres données quantitatives .....	23
8.5	Effets indésirables rapportés après commercialisation .....	24
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>26</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	26
9.4	Interactions médicamenteuses .....	27
9.5	Interactions médicament-aliments.....	29
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale .....	29
9.7	Interactions médicamenteuses et d'essais en laboratoire.....	29
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>30</b>
10.1	Mécanisme d'action .....	30
10.2	Pharmacodynamie .....	31
10.3	Pharmacocinétique .....	31
<b>11</b>	<b>STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>35</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>35</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>13</b>	<b>DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>36</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>37</b>
14.1	Essais cliniques par indications .....	37
	Monothérapie .....	37
	Traitement adjuvant .....	39
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	43
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>43</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>44</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIE DE PRODUITS À L'APPUI .....</b>	<b>46</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>47</b>

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

### 1 INDICATIONS

Sandoz Lacosamide est indiqué :

- En monothérapie dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes (> 18 ans) épileptiques. Tous les patients ayant participé à l'essai clinique sur la monothérapie avaient nouvellement ou récemment reçu un diagnostic d'épilepsie (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#))
- Comme traitement adjuvant dans la prise en charge des crises d'épilepsie partielles chez les adultes épileptiques dont les crises ne sont pas maîtrisées de manière satisfaisante par les traitements classiques.

#### 1.1 Pédiatrie

**Enfants (< 18 ans) :** D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du lacosamide chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication pour un usage pédiatrique (voir [7.1.3 Pédiatrie](#)).

#### 1.2 Gériatrie

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation de lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie. Il faut faire preuve de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement (voir [7.1.4 Gériatrie](#), [4.2 Recommandation et adaptation posologique, Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétiques, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à l'un ou l'autre des excipients du médicament. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit.
- Les patients qui présentent ou qui ont déjà présenté un bloc auriculo-ventriculaire du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

Sandoz Lacosamide peut être pris avec ou sans aliments.

#### 4.2 Recommandation et adaptation posologique

## **Monothérapie**

La dose de départ recommandée est de 100 mg 2 fois par jour (200 mg/jour), avec ou sans nourriture. Selon la réponse au traitement et sa tolérabilité, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine (100 mg/jour), jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale recommandée de 300 mg 2 fois par jour (600 mg/jour). Dans l'essai clinique sur la monothérapie, la majorité des patients qui ont complété la phase d'évaluation de l'étude et sont restés sans crises recevaient des doses de 200 ou 400 mg/jour de lacosamide (voir [14.2 Résultats des études, Monothérapie](#)).

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

## **Traitement adjuvant**

La dose de départ recommandée de lacosamide comprimés est de 50 mg 2 fois par jour, avec ou sans nourriture. Elle devrait être portée à la dose thérapeutique initiale de 100 mg 2 fois par jour après une semaine. Selon la réponse au traitement et sa tolérabilité de ce dernier, la dose d'entretien peut être augmentée de 50 mg 2 fois par jour chaque semaine, jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne maximale recommandée de 400 mg (200 mg 2 fois par jour). Les doses supérieures à 400 mg/jour n'offrent aucun bienfait additionnel et sont associées à la survenue d'effets indésirables plus graves et nettement plus fréquents ; elles ne sont donc pas recommandées (voir [5 SURDOSAGE, Surdosage non aiguë chez les humains](#)).

## **Patients atteints d'insuffisance rénale**

Aucun réglage de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [ClCr]  $> 30$  ml/min). On recommande qu'une dose maximale de 300 mg/jour soit administrée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr  $\leq 30$  ml/min) et chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale. L'augmentation graduelle de la dose doit être réalisée avec prudence chez tous les patients atteints d'insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

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

## **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

L'augmentation de la dose doit être réalisée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. La dose maximale recommandée chez ces patients est de 300 mg/jour. Comme la pharmacocinétique des lacosamide n'a pas été évaluée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Sandoz Lacosamide n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique](#)).

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

Comme l'innocuité et l'efficacité de lacosamide n'ont pas été établies chez les enfants (< 18 ans), l'emploi de cet agent n'est pas indiqué chez ces patients (voir [1.1 Pédiatrie](#) et [7.1.3 Pédiatrie](#)).

### **Personnes âgées (≥65 ans)**

Les données cliniques sur l'utilisation de lacosamide comprimés chez les patients âgés épileptiques sont limitées. Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire chez la personne âgée, il faut faire preuve de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement se traduisant par une augmentation de l'ASC des concentrations plasmatiques (voir [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

### **Arrêt du traitement**

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

## **4.4 Administration**

Les comprimés pelliculés sont pris par voie orale deux fois par jour. Pour plus de renseignements sur l'utilisation, voir la section [4.2 Recommandation et adaptation posologique de la monographie du produit](#).

## **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

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

La dose létale la plus faible connue est estimée à 7g (homme de 56 ans) (voir ci-dessous)

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

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

Un seul cas de surdosage intentionnel a été signalé lors d'un essai clinique. Un patient s'est administré des lacosamide de 12 000 mg en concomitance avec des doses élevées de zonisamide, de topiramate et de gabapentine. Le patient était initialement comateux, a présenté un bloc AV du 2<sup>e</sup> degré ainsi que des convulsions, et a été hospitalisé. Une électroencéphalographie a révélé des ondes dénotant l'épilepsie. Le patient s'est remis 2 jours plus tard. Sur les 9 cas rapportés de surdosage aigu des lacosamide > 800 mg au cours des essais cliniques comparatifs réalisés avant la commercialisation du médicament, aucun surdosage n'a entraîné la mort.

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

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

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

### **Surdosage non-aiguë chez les humains**

Des surdosages non-aigu ont également été rapporté avec lacosamide. La grande majorité de ces cas étaient des patients recevant quotidiennement  $\leq 800$  mg pendant différentes durées. Les effets indésirables observés après l'administration de doses suprathérapeutiques comprenaient les anomalies de la vision (vision trouble, diplopie, nystagmus), l'arythmie cardiaque, l'état de mal épileptique, des convulsions et une augmentation de la fréquence des convulsions et de la durée. Par exemple, dans un cas, après avoir reçu lacosamide comprimés 900 mg / jour pendant 23 jours, un patient a connu une augmentation de la durée de et de la fréquence des convulsions. La dose quotidienne maximale recommandée de Sandoz Lacosamide en traitement adjuvant et en monothérapie chez les patients ayant des crises

partielles est de 400 mg et 600 mg, respectivement. Les doses plus élevées ne sont pas recommandées (voir [4.2 Recommandation et adaptation posologique](#)).

### Traitement ou prise en charge des cas de surdosage

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, DOSAGE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés pelliculés doses à 50 mg, 100 mg, 150 mg et 200 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane, et colorants : Comprimés à 50 mg: bleu FD&C n°2laque d'aluminium, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir Comprimés à 100 mg: oxyde de fer jaune Comprimés à 150 mg: oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, oxyde de fer noir Comprimés à 200 mg: bleu FD&C n°2laque d'aluminium

### Comprimés de lacosamide

Les comprimés pelliculés lacosamide se présentent comme suit :

**Comprimé dosé à 50 mg :** Sandoz Lacosamide comprimés 50 mg sont des comprimés pelliculés de couleur rose, de forme ovale, portant l'inscription "423" d'un côté et rien de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHF) contenant 60 comprimés.

**Comprimés dosés à 100 mg:** Sandoz Lacosamide comprimés 100 mg sont des comprimés pelliculés de couleur jaune foncé, de forme ovale, portant l'inscription "L424" d'un côté et rien de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHF) contenant 60 comprimés.

**Comprimés dosés à 150 mg:** Sandoz Lacosamide comprimés 150 mg sont des comprimés pelliculés de couleur saumon, de forme ovale, portant l'inscription "L425" d'un côté et rien de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHF) contenant 60 comprimés.

**Comprimés dosés à 200 mg:** Sandoz Lacosamide comprimés 200 mg sont des comprimés pelliculés de couleur bleue, de forme ovale, portant l'inscription "L426" d'un côté et rien de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHF) contenant 60 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### **Retrait des anticonvulsivants (MAE)**

Comme c'est le cas pour tous les anticonvulsivants, l'arrêt du traitement par Lacosamide doit se faire graduellement (sur une période d'au moins 1 semaine) afin de réduire au minimum le risque d'une fréquence accrue des crises d'épilepsie ([4.2 Recommandation et adaptation posologique, Arrêt du traitement](#)).

#### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) – Carcinogénèse et mutagénèse pour obtenir un exposé des données chez l'animal.

### Cardiovasculaire

#### **Troubles du rythme cardiaque et de la conduction**

- **Prolongation de l'intervalle PR**

Au cours des études de pharmacovigilance, des cas de bloc auriculoventriculaire (incluant de 2<sup>ème</sup> degré ou plus grave) ont été signalés. Chez les patients présentant des conditions proarythmiques, une tachyarythmie ventriculaire a été rarement rapportée. Dans de rares cas, ces événements ont entraîné une asystolie, un arrêt cardiaque et la mort chez les patients présentant des conditions proarythmiques sous-jacentes.

On doit informer les patients des symptômes de l'arythmie cardiaque (p.ex. pouls lent, rapide ou irrégulier, palpitations, essoufflement, sensation de tête légère, évanouissement), et conseillés de demander immédiatement conseil à un médecin si ces symptômes se produisent.

Chez les patients qui développent une arythmie cardiaque grave, le traitement par lacosamide doit être arrêté et une évaluation clinique minutieuse des bénéfices et des risques doit être réalisée avant le redémarrage éventuel du traitement.

Lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des conditions proarythmiques sous-jacents, tels que les patients présentant des problèmes de conduction cardiaque connus [p.ex. bloc auriculo-ventriculaire (AV), maladie du sinus sans stimulateur cardiaque], ou une maladie cardiaque grave (p.ex. ischémie myocardique / infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, maladie cardiaque structurale ou canalopathies cardiaques) ou chez les patients traités avec des médicaments affectant la conduction cardiaque (voir [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Chez ces patients, on recommande de réaliser une électrocardiographie (ECG) avant d'entreprendre le traitement par lacosamide et après le réglage de la posologie à l'état d'équilibre.

La prudence est particulièrement de mise dans la prise en charge de personnes âgées, compte tenu de leur risque accru de maladie cardiaque, ou lorsque le lacosamide est administré en concomitance avec des médicaments qui prolongent l'intervalle PR (p. ex. les inhibiteurs calciques, prégabaline, ou bêtabloquants), car ils pourraient le prolonger davantage (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Troubles cardiaques](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)). Chez ces patients, il faudrait envisager d'effectuer un ECG avant une augmentation de la dose de lacosamide qui dépasse 400 mg/jour et après que le lacosamide soit titré à l'état d'équilibre.

Au cours d'essais cliniques menés chez des sujets en bonne santé et des patients atteints d'épilepsie, le traitement par lacosamide a été associé à une prolongation de l'intervalle PR proportionnelle à la dose (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)). Les patients qui présentaient des anomalies significatives à l'électrocardiographie (ECG) étaient systématiquement exclus des essais. La prolongation moyenne de l'intervalle PR (au Tmax) enregistrée lors des études de pharmacologie clinique comprenant la réalisation d'une ECG chez des sujets en bonne santé était de 13,6 ms dans le groupe traité par lacosamide à raison de 400 mg/jour, de 18,2 ms dans le groupe lacosamide à 800 mg/jour et de 6,3 ms dans le groupe placebo. La prolongation moyenne de l'intervalle PR relevée au terme de 12 semaines de traitement d'entretien chez les patients atteints de crises partielles ayant pris part aux essais contrôlés de traitement adjuvant s'établissait respectivement à 1,4 ms, à 4,4 ms et à 6,6 ms dans les groupes qui ont reçu lacosamide à 200, à 400 et à 600 mg/jour. Dans le groupe placebo, l'intervalle PR a plutôt connu un raccourcissement moyen de -0,3 ms. La prolongation moyenne maximale de l'intervalle PR notée durant ces essais cliniques s'établissait à 12,7 ms, à

14,3 ms et à 15,7 ms dans les groupes lacosamide à 200, à 400 et à 600 mg/jour alors qu'elle était de 11,2 ms dans le groupe placebo. Parmi les participants à ces essais comparatifs, 0,4 % (4/944) des patients du groupe lacosamide et 0 % (0/364) des patients du groupe placebo ont présenté un bloc auriculo-ventriculaire du 1<sup>er</sup> degré asymptomatique révélé à l'ECG et signalé en tant qu'effet indésirable (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Troubles cardiaques](#)).

- **Fibrillation et flutter auriculaires**

L'administration de lacosamide peut prédisposer aux arythmies auriculaires (fibrillation ou flutter auriculaire), particulièrement chez les patients atteints de neuropathie diabétique ou de maladie cardiovasculaire. Il faut renseigner les patients sur les symptômes de ces troubles (p. ex. palpitations, pouls rapide ou irrégulier et essoufflement) et leur dire de consulter leur médecin s'ils présentent l'une ou l'autre de ces manifestations.

Des cas de fibrillation et de flutter auriculaire ont été signalés dans le cadre d'essais cliniques menés en mode ouvert auprès de patients épileptiques et des études de pharmacovigilance. Aucun cas n'est cependant survenu au cours des essais à court terme menés chez des patients épileptiques lors de la mise au point de lacosamide. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % des sujets traités par lacosamide ont présenté une fibrillation ou un flutter auriculaire considéré comme un effet indésirable, comparativement à 0 % des patients sous placebo.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

En conséquence, il faut recommander aux patients de s'abstenir de conduire un véhicule, de faire fonctionner une machine complexe ou d'entreprendre toute autre activité pouvant comporter des risques tant qu'ils ne savent pas quel effet a lacosamide sur leur capacité à réaliser ces activités (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions neurologiques](#)).

### **Fonction hépatique / biliaire / pancréatique**

Dans le cadre de la pharmacovigilance, de rares cas de lésion hépatique sévère, y compris d'insuffisance hépatique aiguë, ont été rapportés chez des patients traités par le lacosamide. Certains de ces cas ont été considérés comme significatifs sur le plan clinique et possiblement ou probablement liés au traitement par le lacosamide. On doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique pour déterminer les taux d'enzymes hépatiques dès les premiers symptômes ou signes d'un dysfonctionnement hépatique (p. ex., prurit, urines foncées, ictère, sensibilité dans le quadrant supérieur droit ou symptômes pseudogrippaux inexplicables). On doit interrompre le traitement par le lacosamide chez les patients qui présentent un ictère ou dont les épreuves de laboratoire témoignent d'une lésion hépatique et on doit envisager un traitement de rechange (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Troubles Hépatiques / Biliaires / Pancréatiques](#)).

### **Immunitaires**

#### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes (y compris *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* ou DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été signalés lors de l'emploi d'anticonvulsivants.

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

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

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

De même, aucun cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse n'a été observé durant le développement clinique de lacosamide. Un cas d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse a été signalé dans le cadre de la pharmacovigilance durant le traitement par lacosamide en association avec d'autres médicaments, y compris un autre antiépileptique. Une relation de cause à effet entre l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse et lacosamide n'a pas été établie.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#).

### **Neurologiques**

#### **Étourdissements et ataxie**

Le traitement par lacosamide a été associé à des étourdissements et à une ataxie, ce qui pourrait accroître le risque de blessure accidentelle ou de chute (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite de véhicules et utilisation de machines](#)).

Lors des essais cliniques contrôlés de traitement adjuvant, 25 % des patients atteints de crises partielles qui prenaient de 1 à 3 anticonvulsivants et qui recevaient l'une des doses recommandées de lacosamide (200 à 400 mg/jour) ont présenté des étourdissements (comparativement à 8 % des patients sous placebo). Cet effet indésirable est l'effet ayant conduit le plus souvent à l'abandon du traitement (3 %). Une ataxie s'est manifestée chez 6 % des patients recevant les doses recommandées de lacosamide (200 à 400 mg/jour), par rapport à 2 % des sujets sous placebo (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)). On a noté une augmentation notable de la fréquence de ces effets lorsque les patients recevaient des doses de lacosamide supérieures à 400 mg/jour.

### **Ophthalmologiques**

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

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

### **Psychiatriques**

#### **Idées et comportement suicidaires**

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

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

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

Au total, 43 892 patients ont été traités lors des essais cliniques comparatifs avec placebo inclus dans la méta-analyse. Environ 75 % des patients ont reçu des anticonvulsivants pour d'autres indications que l'épilepsie et, dans la majorité de ces cas, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré en monothérapie. En revanche, chez les patients traités pour l'épilepsie, soit les 25 % restants environ, le traitement (anticonvulsivant ou placebo) était administré comme adjuvant à d'autres médicaments contre l'épilepsie (autrement dit, les sujets des deux groupes recevaient au moins un anticonvulsivant). Par conséquent, le faible accroissement du risque d'idées et de comportements suicidaires signalé dans cette méta-analyse (0,43 % chez les patients recevant des anticonvulsivants comparativement à 0,24 % chez les patients sous placebo) repose en grande partie sur des patients qui ont reçu le traitement en monothérapie (anticonvulsivant ou placebo) pour d'autres indications que l'épilepsie. Le protocole de l'étude ne permet pas d'établir une estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des anticonvulsivants, d'abord parce que ce groupe de patients représentait une minorité dans cette étude et, deuxièmement, parce que la comparaison entre le placebo et le médicament actif était faussée par la prise de traitements anticonvulsivants adjuvants par les deux groupes.

### **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes**

- **Femmes aptes à procréer / contraception**

Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été signalée entre le lacosamide et les contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel) lors des études cliniques (voir [9.4 Interactions médicamenteuses, Contraceptives oraux](#)).

- **Fertilité**

Aucun effet indésirable touchant la fertilité ou la reproduction n'a été observé chez les rats mâles et femelles à des doses entraînant une exposition plasmatique (ASC) pouvant être jusqu'à environ 2 fois supérieure à l'ASC des concentrations plasmatiques qu'on observe à la dose maximale recommandée de 400 mg/jour chez l'être humain.

### **Syncope**

Aucune augmentation de la survenue de syncopes n'a été notée avec lacosamide par rapport au placebo au cours des essais contrôlés de traitement adjuvant à court terme menés chez des patients épileptiques ne présentant aucune autre maladie importante touchant les systèmes ou appareils. Lors des essais comparatifs à court terme sur lacosamide réalisés auprès de patients atteints de neuropathie diabétique, on a signalé une syncope ou une perte de conscience considérée comme un effet indésirable chez 1,0 % des patients traités par lacosamide comparativement à 0 % des patients sous placebo. La plupart des cas de syncope ont été observés chez des patients qui recevaient des doses supérieures à 400 mg/jour. La cause de la syncope n'a pu être déterminée chez la majorité des patients atteints. Cependant, plusieurs épisodes ont été associés soit à des modifications de la tension artérielle orthostatique, soit à une fibrillation ou à un flutter auriculaire (et à la tachycardie qui en découle), soit à une bradycardie. Dans l'essai contrôlé en monothérapie, sept patients (1,6%)

ont rapporté une syncope dans le groupe traité par lacosamide au cours de la période de traitement. (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Syncope](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données cliniques sur le lacosamide chez la femme enceinte. Les études chez le rat gravide ont montré que le lacosamide et/ou ses métabolites traversent facilement la barrière placentaire. Les données chez le rat et le lapin n'ont pas indiqué d'effets tératogènes mais une embryotoxicité a été observée à des doses toxiques pour la mère (voir [5 SURDOSAGE, Surdosage non aigu chez l'homme](#) ; [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

Il existe des rapports de pharmacovigilance indiquant que le lacosamide traverse la barrière placentaire chez l'homme. Comme le risque potentiel pour l'homme n'est pas établi, le lacosamide ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice pour la mère l'emporte clairement sur le risque potentiel pour le fœtus. L'utilisation de ce médicament doit être soigneusement réévaluée si la patiente envisage une grossesse alors qu'elle prend du lacosamide.

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

### 7.1.2 Allaitement

Le lacosamide est excrété dans le lait maternel humain en quantités significatives. Le rapport lait maternel/plasma a été rapporté comme étant de 0,5 à 0,83. On doit décider entre l'interruption de l'allaitement ou le retrait du médicament en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des effets indésirables potentiels du lacosamide sur le nourrisson allaité.

### 7.1.3 Pédiatrie

**Enfants (< 18 ans) :** Comme on ne possède pas suffisamment de données sur l'innocuité et l'efficacité de lacosamide chez les enfants (< 18 ans), l'emploi de cet agent n'est pas indiqué chez ces patients (voir [1.1 Pédiatrie](#) et [4.2 Recommandation et adaptation posologique Pédiatrie](#)).

#### 7.1.4 Gériatrie

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il existe peu de données cliniques sur l'utilisation de lacosamide chez les patients âgés atteints d'épilepsie. Bien qu'aucune réduction de la dose ne soit nécessaire dans cette population, il faut user de prudence lors du réglage posologique et tenir compte de la diminution de la clairance rénale associée au vieillissement se traduisant par une augmentation de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (voir [4.2 Recommandation et adaptation posologique. Personnes âgées](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

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

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

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

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

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

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

### Traitement adjuvant et monothérapie

Le Tableau 2 présente la fréquence des effets indésirables survenus pendant le traitement observé chez au moins 1 % des patients d'âge adulte présentant des crises d'épilepsie partielles de l'ensemble du groupe traité par lacosamide (n = 944) et dont la fréquence était supérieure à la fréquence celle observée dans le groupe placebo lors des essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant. La majorité des effets indésirables étaient tout au plus d'intensité légère ou modérée.

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

Catégorisation d'après MedDRA par système de classe d'organe/terme privilégié	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Vertige	1	5	3	4
Acouphène	1	0	2	2
<b>Affections oculaires</b>				
Diplopie	2	6	10	16

Catégorisation d'après MedDRA par système de classe d'organe/terme privilégié	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
Vision trouble	3	2	9	16
Conjonctivite	<1	2	<1	0
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Nausée	4	7	11	17
Vomissements	3	6	9	16
Diarrhée	3	3	5	4
Constipation	1	1	2	4
Flatulence	0	3	2	1
Dyspepsie	1	1	2	2
Male de dent	1	2	2	1
Sécheresse buccale	1	1	1	2
Hypoaesthésie orale	0	0	1	1
<b>Troubles généraux et anomalies au point d'administration</b>				
Fatigue	6	7	7	15
Troubles de la démarche	<1	<1	2	4
Asthénie	1	2	2	4
Irritabilité	1	1	2	2
Douleurs thoraciques	1	2	1	2
Pyrexie	1	2	1	1
Sensation d'ébriété	0	0	1	3
Œdème périphérique	0	1	<1	2
Sensation anormale	<1	0	1	2
<b>Infections et infestations</b>				
Rhinopharyngite	6	6	8	4
Bronchite	0	2	1	1
Rhinite	<1	<1	1	1
Otite	<1	1	1	0
Cystite	<1	1	<1	1

Catégorisation d'après MedDRA par système de classe d'organe/terme privilégié	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
Gastro-entérite	0	1	<1	0
<b>Lésion, empoisonnement et complications interventionnelles</b>				
Contusion	3	3	4	2
Lacération cutanée	2	2	3	3
Chute	<1	1	2	1
Traumatisme crânien	<1	2	1	1
Entorse articulaire	0	1	1	2
<b>Examens</b>				
Signe de Romberg	0	1	1	2
Hausse de la gamma-glutamyltransférase	<1	2	<1	1
Réduction de la numération leucocytaire	<1	0	<1	2
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Baisse de l'appétit	<1	<1	2	3
Hypercholestérolémie	<1	1	1	1
<b>Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>				
Spasmes musculaires	<1	1	1	2
Douleur au cou	<1	1	1	1
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Etourdissements	8	16	30	53
Céphalées	9	11	14	12
Ataxie	2	4	7	15
Somnolence	5	5	8	8
Tremblements	4	4	6	12
Nystagmus	4	2	5	10
Troubles de l'équilibre	0	1	5	6
Troubles de la	2	1	2	6

Catégorisation d'après MedDRA par système de classe d'organe/terme privilégié	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
mémoire				
Troubles cognitifs	<1	<1	2	2
Hypoaesthésie	1	2	2	2
Dysarthrie	<1	<1	1	3
Troubles de l'attention	1	0	1	2
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Dépression	1	2	2	2
Insomnie	1	2	2	1
Confusion mentale	1	0	2	3
Troubles de l'humeur	<1	1	1	2
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Dyspnée	<1	0	1	1
Epistaxis	0	1	1	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Prurit	1	3	2	3
Hyperhidrose	<1	0	1	2

**Tableau 3 : Fréquence des effets indésirables liés à la dose observée le plus souvent durant les essais comparatifs avec placebo portant sur le traitement adjuvant menés à double insu portant sur les crises d'épilepsie partielles (effets observés chez au moins 1 % des patients de l'ensemble du groupe traité par lacosamide et plus fréquemment que dans le groupe placebo).**

Catégorisation d'après MedDRA	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
Diplopie	2	6	10	16
Vision trouble	3	2	9	16
Nausée	4	7	11	17
Vomissements	3	6	9	16

Catégorisation d'après MedDRA	Placebo N=364 %	200mg/jour N=270 %	400mg/jour N=471 %	600mg/jour N=203 %
Etourdissements	8	16	30	53
Ataxie	2	4	7	15
Tremblements	4	4	6	12
Nystagmus	4	2	5	10

## Cardiaques

Une augmentation de l'intervalle PR proportionnelle à la dose de lacosamide a été observée lors des études cliniques menées chez des patients épileptiques et des sujets en bonne santé (voir [10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque](#)). Dans les essais cliniques comparatifs sur le traitement adjuvant menés auprès de patients qui présentaient des crises d'épilepsie partielles, 0,4 % (4/944) des patients du groupe lacosamide et 0 % (0/364) des sujets sous placebo ont présenté un bloc auriculoventriculaire du 1er degré asymptomatique considéré comme un effet indésirable. Dans l'essai clinique comparatif portant sur la monothérapie menée auprès de patients qui présentaient des crises d'épilepsie partielles, un bloc auriculaire du 1er degré a été noté chez 1,6 % (6/382) des patients traités par lacosamide âgés de moins de 65 ans et 4,8 % (3/62) des patients traités par lacosamide de plus de 65 ans. Chez les patients atteints de neuropathie diabétique, 0,6 % (8/1393) des patients traités par lacosamide ont présenté un bloc auriculoventriculaire du 1er degré asymptomatique considéré comme un effet indésirable, comparativement à 0 % (0/470) des patients sous placebo. Aucun bloc auriculoventriculaire du 2e degré ou d'un degré supérieur n'a été observé chez les patients épileptiques traités par le lacosamide lors des essais comparatifs. Rares (< 0,1 %) étaient les cas de bloc auriculoventriculaire du 2e degré à avoir été rapportés lors des essais cliniques chez les patients souffrant de neuropathie diabétique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)). Cependant, des cas de blocs auriculoventriculaires du 2e et du 3e degré associés au traitement par le lacosamide ont été signalés après la commercialisation du médicament (voir [8.5 Effets indésirables rapportés après la commercialisation, Troubles cardiaques](#)).

## Syncope

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

## Personnes âgées

Durant l'essai clinique sur la monothérapie ayant comparé le lacosamide à la carbamazépine (à libération contrôlée), le profil d'innocuité du lacosamide chez les patients âgés (≥ 65 ans) s'est

révélé semblable à celui qui a été observé chez les patients de moins de 65 ans. Cependant, une incidence élevée de chutes (9,7 % vs 0,8 %), de diarrhée (6,5 % vs 1,3 %) et de tremblements (6,5 % vs 0,3 %) a été rapportée chez les personnes âgées comparés aux patients adultes plus jeunes.

### **Autres effets indésirables signalés chez les patients présentant des crises partielles**

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

Les effets indésirables inclus dans cette liste provenant des essais comparatifs se sont produits plus fréquemment avec le traitement actif qu'avec le placebo et/ou pouvaient être fonction des facteurs suivants : pharmacologie du lacosamide, fréquence supérieure à celle attendue dans la population, gravité et probabilité d'une relation avec le lacosamide. Les effets sont répertoriés par système ou par organe.

**Systèmes sanguin et lymphatique** : neutropénie, anémie

**Système cardiaque** : palpitations

**Examens** : augmentation de l'alanine aminotransférase

**Système nerveux** : paresthésie, syndrome cérébelleux

### **Effets indésirables intraveineux**

Les effets indésirables avec l'administration intraveineuse sont généralement apparus similaires à ceux observés avec la formulation orale. Un cas de bradycardie profonde (26 bpm : TA 100/60 mmHg) a été observé chez un patient au cours d'une perfusion de 15 minutes de 150 mg de lacosamide. Ce patient était sous bêta-bloquant. La perfusion a été interrompue et le patient s'est rétabli.

### **Comparaison entre les sexes et les races**

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

### **Risque d'emploi abusif et de pharmacodépendance**

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

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

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

### **8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques**

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

**Affections oculaires :** irritation oculaire

**Troubles du système nerveux :** hypokinésie

**Troubles vasculaires :** bouffées de chaleur

### **8.4 Épreuves de laboratoire anormaux : données hématologiques, cliniques, chimiques et autres données quantitatives**

Des anomalies des résultats aux épreuves de la fonction hépatique ont été observées lors des essais cliniques comparatifs sur lacosamide réalisés chez des adultes présentant des crises partielles qui prenaient simultanément de 1 à 3 antiépileptiques. Une hausse des taux d'ALAT supérieure ou égale à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée chez 0,7 % (7/935) des patients traités par lacosamide et chez 0 % (0/356) des patients sous placebo. Un cas d'hépatite accompagnée d'une élévation des transaminases supérieure à 20 fois la LSN et d'une néphrite (protéinurie et présence de cylindres dans l'urine) a été signalé chez un sujet en

bonne santé 10 jours après la fin du traitement par lacosamide. Les épreuves sérologiques de dépistage de l'hépatite virale se sont révélées négatives. Les taux de transaminases sont revenus à la normale en 1 mois sans qu'un traitement particulier soit nécessaire. Au moment de cet épisode, le taux de bilirubine était normal. L'apparition de l'hépatite et de la néphrite a été interprétée comme étant une réaction d'hypersensibilité tardive à lacosamide.

### 8.5 Effets indésirables rapportés après commercialisation

Entre la première homologation de lacosamide à l'échelle internationale à partir du 29 août 2008 jusqu'au 28 février 2018, l'exposition à lacosamide totalise environ 1 424 796 années-patients. En plus des effets indésirables révélés durant les études cliniques et des effets énumérés précédemment, les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du médicament. Le tableau 3 présente les effets indésirables signalés dans les rapports de déclaration spontanée. Les pourcentages indiqués ont été calculés en divisant le nombre d'effets indésirables déclarés au fabricant par le nombre estimé d'années-patients d'exposition à lacosamide. Comme les effets indésirables ont été signalés volontairement par une population d'une taille incertaine, il n'est pas possible d'estimer leur fréquence de façon fiable. De plus, un lien de cause à effet entre lacosamide et ces effets n'a pas été clairement établi.

**Tableau 4 : Effets indésirables déclarés spontanément après la commercialisation**

Effets indésirables	Fréquence déclarée		
	Peu fréquent <1% et ≥0,1%	Rare <0,1% et ≥0,01%	Très rare <0,01%
<b>Troubles du système immunitaire</b>			
Réactions d'hypersensibilité au médicament			X
Réactions d'hypersensibilité touchant plusieurs organes <sup>1</sup>			X
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>			
Leucopénie			X
Thrombocytopénie			X
Agranulocytose			X
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Bradycardie			X
Bloc auriculoventriculaire			X
Fibrillation auriculaire			X
Flutter auriculaire			X

Effets indésirables	Fréquence déclarée		
	Peu fréquent <1% et ≥0,1%	Rare <0,1% et ≥0,01%	Très rare <0,01%
Arrêt cardiaque			X
Insuffisance cardiaque			X
Infarctus du myocarde			X
Tachyarythmie ventriculaire			X
<b>Troubles hépatobiliaires</b>			
Résultats anormaux des évaluations de la fonction hépatique			X
Enzymes hépatiques accrues (> 2 x LSN)			X
Hépatite			X
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>			
Hyponatrémie			X
<b>Troubles du système nerveux</b>			
Ataxie		X	
Syncope			X
Convulsions	X		
Dyskinésie			X
<b>Troubles psychiatriques</b>			
Euphorie			X
Tentative de suicide			X
Idées suicidaires		X	
Agressivité		X	
Agitation		X	
Trouble psychotique			X
Insomnie		X	
Hallucinations		X	
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>			
Eruption cutanée		X	
Œdème de Quincke			X
Urticaire			X
Syndrome de Stevens-Johnson			X
Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse			X

Effets indésirables	Fréquence déclarée		
	Peu fréquent <1% et ≥0,1%	Rare <0,1% et ≥0,01%	Très rare <0,01%
Alopécie			X

1Y compris le terme préféré connexe DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

### Troubles cardiaques

On a signalé des cas de bloc auriculoventriculaire du 2e ou du 3e degré, de tachyarythmie ventriculaire et de fibrillation et de flutter auriculaire associés au traitement par le lacosamide après la commercialisation du produit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

### Hépatiques / Biliaires / Pancréatiques

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

### Troubles du système nerveux

Des cas d'aggravation des crises (y compris la survenue d'un état de mal épileptique) ont été rapportés. Des cas de dyskinésie post-commercialisation ont été signalés chez des patients prenant du lacosamide seul ou en association avec d'autres médicaments.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le lacosamide doit être utilisé avec prudence chez les patients traités au moyen de médicaments qui prolongent l'intervalle PR, incluant les antiépileptiques bloquant le canal sodique, la prégabaline et les bêtabloquants, et chez les patients traités par des antiarythmiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

### Évaluation *in vitro* des interactions médicamenteuses

Les résultats d'études *in vitro* portant sur le métabolisme du médicament ont révélé que le lacosamide ne stimule pas l'activité des isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 à des concentrations (12,5 µg/ml) proches de la concentration plasmatique maximale chez l'être humain (10,9 µg/ml, Cmax, état d'équilibre à la dose maximale de 400 mg/jour recommandée chez l'être humain). À des concentrations 10 fois supérieures (125 µg/ml), l'activité enzymatique était moins de 2 fois plus élevée. Le lacosamide n'a pas inhibé les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 et

CYP3A5 à des concentrations jusqu'à 1000 fois supérieures à la C<sub>max</sub> obtenue lors de l'administration de 400 mg/jour. Les concentrations inhibitrices (CI<sub>50</sub>) de la CYP3A4, de la CYP3A5, de la CYP2C9 et de la CYP1A1 par le lacosamide sont au moins 70 fois plus élevées que la C<sub>max</sub> obtenue lors de l'administration de 400 mg/jour.

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

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

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

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

### **Évaluation *in vivo* des interactions médicamenteuses**

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

## **9.4 Interactions médicamenteuses**

### **Études sur les interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants**

- **Effet de lacosamide sur les anticonvulsivants pris en concomitance :**

L'administration de lacosamide à raison de 400 mg/jour chez des sujets en bonne santé n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de l'acide valproïque à 600 mg/jour et de la carbamazépine à 400 mg/jour.

On a démontré au cours des études comparatives avec placebo portant sur le traitement adjuvant réalisées chez des patients présentant des crises partielles que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre du lévétiracétam, de la carbamazépine, de la carbamazépine époxyde, de la lamotrigine, du topiramate, du dérivé monohydroxylé (MHD) de l'oxcarbazépine, de la phénytoïne, de l'acide valproïque, du phénobarbital, de la gabapentine, du clonazépam et du zonisamide n'étaient pas modifiées par la prise de 200 à 600 mg/jour de lacosamide.

- **Effet des anticonvulsivants pris en concomitance sur lacosamide**

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

#### **Études sur les interactions médicament-médicament réalisées avec d'autres agents :**

La liste des médicaments ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

- **Digoxine**

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

- **Metformine**

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

- **Midazolam**

Le midazolam est un substrat de la CYP3A4.

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

- **Oméprazole**

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

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

- **Contraceptifs oraux**

Une étude sur les interactions médicamenteuses menée chez des femmes en bonne santé n'a révélé aucune interaction pertinente sur le plan clinique entre le lacosamide (400 mg/jour) et deux contraceptifs oraux : l'éthinylestradiol (0,03 mg) et le lévonorgestrel (0,15 mg). Les concentrations de progestérone n'ont pas été modifiées lorsque les médicaments étaient administrés en concomitance (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes](#)).

- **Warfarine**

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

## **9.5 Interactions médicament-aliments**

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

## **9.6 Interactions médicament-herbe médicinale**

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

## **9.7 Interactions médicamenteuses et d'essais en laboratoire**

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

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mécanisme d'action

Le mécanisme précis par lequel le lacosamide exerce son effet anticonvulsivant chez l'être humain demeure inconnu (voir la section Pharmacologie préclinique, pour obtenir un exposé des données expérimentales *in vitro* et *in vivo* chez l'animal).

#### Pharmacologie préclinique

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

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

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

gene) de façon stable, une faible inhibition – de 7 % – des courants des canaux potassiques hERG n'a été relevée qu'avec la plus élevée des concentrations évaluées (3000 µmol/L). Ce phénomène concorde avec l'absence de variation de l'intervalle QT observée lors des études de pharmacologie réalisées chez le chien et le singe pour déterminer l'innocuité du lacosamide.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

### Électrophysiologie cardiaque

Les effets de lacosamide sur l'électrocardiographie ont été établis au cours d'une étude de pharmacologie clinique à répartition aléatoire et à double insu au cours de laquelle des ECG ont été réalisées chez 247 sujets en bonne santé. Un traitement continu administré par voie orale à raison de 400 et de 800 mg/jour a été comparé à la prise d'un placebo et d'un traitement actif de référence (400 mg de moxifloxacine). Le lacosamide n'a pas prolongé l'intervalle QTc et n'a eu aucun effet lié à la dose ou d'importance clinique sur la durée de l'intervalle QRS. Le lacosamide a toutefois entraîné un allongement lié à la dose de l'intervalle PR moyen. À l'état d'équilibre, la durée de l'intervalle PR moyen maximal observé correspondait au Tmax. La prolongation maximale de l'intervalle PR (au Tmax), corrigée en fonction du placebo, était de 7,3 ms dans le groupe ayant reçu 400 mg/jour et de 11,9 ms dans le groupe traité par 800 mg/jour.

Chez les patients présentant des crises partielles qui ont participé aux essais contrôlés de traitement adjuvant, la prolongation maximale de l'intervalle PR corrigée en fonction du placebo était de 3,1 ms dans le groupe sous lacosamide à 400 mg/jour. Dans le cas des participants atteints de neuropathie diabétique recevant le médicament à la dose citée précédemment, cette prolongation s'établissait à 8,3 ms (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques, Troubles cardiaques](#)).

## 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de lacosamide a été étudiée chez des adultes en bonne santé (de 18 à 87 ans), des adultes présentant des crises d'épilepsie partielles, des adultes atteints de neuropathie diabétique et des sujets présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez les sujets en bonne santé est présenté au tableau 5.

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

**Tableau 5 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lacosamide chez les sujets en bonne santé**

	$C_{max}$ ( $\mu\text{g/mL}$ ) Moyenne arithmétique	$t_{max}$ (h) Médiane(mi n - max)	$t_{1/2}$ (h) Moyenne arithmétique	$AUC_T$ ( $\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$ ) Moyenne arithmétique
Comprimés à 200 mg administré par voie orale	5,03	0,75 (0,25-4,00)	13,96	88,61

### Absorption

Le lacosamide est absorbé rapidement et complètement après son administration par voie orale. La biodisponibilité du lacosamide en comprimés pris par voie orale est d'environ 100 %. La concentration plasmatique du lacosamide inchangé augmente rapidement et atteint la  $C_{max}$  environ 0,25 à 4 heures après l'administration orale de la dose. Les aliments ne modifient pas la vitesse ni le degré d'absorption du médicament.

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

### Distribution

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

### Métabolisme

Le métabolisme du lacosamide n'a pas été complètement établi. Près de 95 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de médicament et de métabolites. Les principaux composés excrétés dans l'urine sont le lacosamide sous forme inchangée (approximativement 40 % de la

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

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

### **Élimination**

Le lacosamide est principalement éliminé de la circulation générale par excrétion et biotransformation rénales. Après l'administration orale et intraveineuse de 100 mg de lacosamide radiomarqué, environ 95 % de la dose radioactive administrée a été récupérée dans l'urine et moins de 0,5 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination du médicament sous forme inchangée s'établit à environ 13 heures et elle n'est pas modifiée par l'administration de doses différentes ou multiples ou encore par l'utilisation de la voie intraveineuse. La pharmacocinétique du lacosamide est proportionnelle à la dose, ne varie pas en fonction du temps et montre de faibles variations intra-individuelles et interindividuelles. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont atteintes après l'administration du médicament 2 fois par jour durant 3 jours. La concentration plasmatique augmente en fonction d'un facteur d'accumulation d'environ 2.

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

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

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

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

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

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

La pharmacocinétique du lacosamide n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave. Par conséquent, l'emploi de lacosamide n'est pas recommandé dans cette population (voir [4.2 Recommandation et adaptation posologique, Patients atteints d'insuffisance hépatique](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance rénale](#)).

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

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

Hémodialyse

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

## **11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune instruction spéciale de manipulation n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

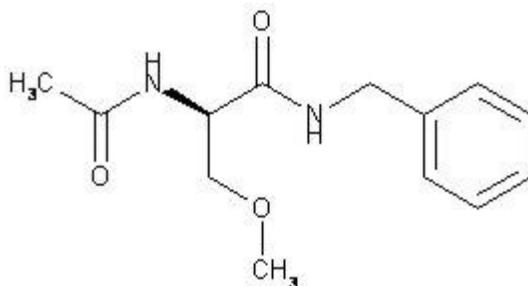
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lacosamide

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{13}H_{18}N_2O_3$ ; 250,30 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques:

Le lacosamide est une poudre cristalline blanche à blanchâtre. Facilement soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans l'éthanol. Le point de fusion du lacosamide se situe à environ 145°C.

## 14 ÉTUDES CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indications

#### Monothérapie

**Tableau 6 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur l'épilepsie (En Monothérapie)**

No d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude sur la monothérapie (SP0993)	Essai de non-infériorité multicentrique de phase III, à double insu et à répartition aléatoire, avec double placebo et comparateur actif	<p>Lacosamide : 200, 400 et 600 mg/jour</p> <p>Carbamazépine (à libération contrôlée) : 400, 800 et 1200 mg/jour</p> <p>orale</p> <p>Maximum de 121 semaines</p> <p><u>Phase d'augmentation de la dose et de stabilisation</u> : 3 semaines</p> <p><u>Phase d'évaluation</u> : 26 semaines</p> <p><u>Phase d'entretien</u> : 26 semaines</p> <p><u>Phase de fin d'étude (comprenant la dernière visite de réduction de la dose et la visite finale)</u> : maximum de 7 semaines (réduction de la dose sur 1, 3 ou 5 semaines selon la dose de départ – 200, 400 ou 600 mg/jour, respectivement)</p>	886	41,8 ans (16 – 87)	475 M 411 F

L'efficacité du lacosamide en monothérapie dans les crises d'épilepsie partielles a été établie lors de l'étude SP0993 dans laquelle 444 patients ont reçu de lacosamide ou de la carbamazépine à libération contrôlée (n=442). Seuls les patients dont le diagnostic d'épilepsie était récent ou nouveau ont participé à l'étude. Les patients devaient avoir subi au moins deux crises d'épilepsie au cours des 12 mois précédant l'admission à l'étude. Les patients qui avaient reçu un traitement de longue durée (> 2 semaines) contre l'épilepsie au moyen de n'importe quel anticonvulsivant au cours des 6 mois qui précédaient l'admission à l'étude ont été exclus. Au total, 27 enfants et 62 personnes âgées ont reçu au moins une dose de lacosamide à 200-600 mg/jour. Chez les patients âgés, la dose d'entretien de lacosamide était de 200 mg/jour chez 55 patients (88,7 %) et de 400 mg/jour chez 6 patients (9,7 %), et la dose a été portée à 600 mg/jour pour 1 patient (1,6 %).

La conception par étapes de l'étude reposait sur trois niveaux de doses cibles prédéfinis pour la lacosamide et la carbamazépine (à libération contrôlée). Les patients ont commencé leur traitement par lacosamide à 100 mg/jour ou la carbamazépine (à libération contrôlée) à 200 mg/jour. La dose des deux médicaments à l'étude a ensuite été augmentée à la première dose cible thérapeutique, soit 200 mg/jour dans le cas de lacosamide et 400 mg/jour dans le cas de la carbamazépine (à libération contrôlée). Si cette dose était insuffisante pour maîtriser les crises au cours de la phase d'évaluation de l'étude de 6 mois, la dose était augmentée à 400 mg/jour de lacosamide ou à 800 mg/jour de carbamazépine (à libération contrôlée). Si cette dose était également insuffisante pour maîtriser les crises, la dose était augmentée à 600 mg/jour de lacosamide ou à 1200 mg/jour de carbamazépine (à libération contrôlée). Après la phase d'évaluation à une dose spécifique, les patients qui n'avaient pas eu de crises sont entrés dans la phase d'entretien.

Les taux de poursuite de l'étude jusqu'à la fin chez les patients traités par le lacosamide étaient de 66,9 % (n = 210) à la dose de 200 mg/jour, de 47,1 % (n = 41) à la dose de 400 mg/jour et de 34,9 % (n = 15) à la dose de 600 mg/jour.

Environ 95 % des patients qui ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise recevaient des doses quotidiennes de 200 ou de 400 mg de lacosamide. Dans l'étude 19 patients ont reçu la dose de 600 mg/jour et n'ont pas présenté de crises d'épilepsie.

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

### **Résultats de l'étude**

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

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

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

**Tableau 7 : Nombre et pourcentage de patients qui ont complété la phase d'évaluation de 6 mois sans subir de crise à la dernière dose évaluée basé sur l'analyse complète (En Monothérapie)**

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

CBZ-CR=carbamazépine (libération contrôlée)

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

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

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

#### Traitement adjuvant

**Table 8 : Résumé des données démographiques des patients pour les essais cliniques sur l'épilepsie (Traitement d'appoint)**

Étude#	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
Étude 1 (SP667, traitement d'appoint)	Phase 2b, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Lacosamide: 200, 400, 600mg/jour Placebo orale Jusqu'à 29 semaines <u>Au départ: 8 semaines</u> <u>Phase de titration: 6</u> semaines <u>Phase d'entretien: 12</u> semaines <u>Phase de transition: 2</u> semaines ou <u>Phase de réduction</u> <u>progressive: 3 semaines</u>	418	39,9 ans (18-68)	191 H 227 F
Étude 2 (SP754, traitement d'appoint)	Phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et à groupes parallèles	Lacosamide: 400 - 600 mg/jours Placebo orale Jusqu'à 29 semaines <u>Au départ: 8 semaines</u> <u>Phase de titration: 6</u> semaines <u>Phase d'entretien:</u> 12 semaines <u>Phase de transition:</u> 2 semaines ou <u>Phase de réduction</u> <u>progressive: 3 semaines</u>	405	38,3 ans (16-71)	200 H 205F
Étude 3 (SP755, traitement d'appoint)	Phase 3, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par	Lacosamide: 200 - 400 mg/jours Placebo orale Jusqu'à 26 semaines	485	37,8 ans (16-70)	205 H 235 F

Étude#	Plan d'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
	placebo et à groupes parallèles	<u>Au départ:</u> 8 semaines <u>Phase de titration:</u> 4 semaines <u>Phase d'entretien:</u> 12 semaines <u>Phase de transition ou phase de réduction progressive:</u> 2 semaines			

L'efficacité du lacosamide comme traitement d'appoint des crises partielles a été établie dans trois essais multicentriques de 12 semaines, randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, auxquels ont participé 944 patients adultes qui ont été randomisés pour recevoir du lacosamide (et 364 patients adultes qui ont été randomisés pour recevoir un placebo). Les patients présentaient des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire et n'étaient pas contrôlés de manière adéquate par 1 à 3 AED concomitants. Au cours d'une période de référence de 8 semaines, les patients devaient présenter une moyenne de  $\geq 4$  crises partielles par 28 jours, sans période sans crise dépassant 21 jours. Dans ces 3 essais, les patients avaient une durée moyenne d'épilepsie de 24 ans et une fréquence médiane de base des crises allant de 10 à 17 par 28 jours. Au total, 10 patients âgés de 16 à 17 ans ont été recrutés dans les essais. Dans l'ensemble, 84 % des patients prenaient 2 ou 3 AED en concomitance. Parmi ces patients, 18% recevaient également une stimulation du nerf vagal (VNS).

Dans l'étude 1, les doses de lacosamide 200, 400 et 600 mg/jour et le placebo ont été comparés chez 107, 108, 106 et 97 patients randomisés, respectivement. L'étude 2 a comparé les doses de lacosamide 400 et 600 mg/jour et le placebo chez 204, 97 et 104 patients randomisés, respectivement. L'étude 3 a comparé les doses de lacosamide 200 et 400 mg/jour et le placebo chez 163, 159 et 163 patients randomisés, respectivement. Après la phase de référence de 8 semaines, les patients ont été randomisés et ont reçu une dose croissante par l'instauration d'un traitement de 100 mg/jour (50 mg deux fois par jour), puis une augmentation par paliers hebdomadaires de 100 mg/jour jusqu'à la dose cible (un titrage en retour en une étape de lacosamide 100 mg/jour ou de placebo était autorisée en cas d'effets indésirables intolérables à la fin de la phase de titration). Après la phase de titration, les patients ont reçu une dose stable de lacosamide pendant 12 semaines (phase d'entretien). Parmi les patients randomisés pour le lacosamide, 76 % ont terminé la phase de traitement (titration et entretien).

Le critère principal d'efficacité dans les trois essais était la réduction de la fréquence des crises par 28 jours entre le début de l'étude et la phase d'entretien dans le(s) bras lacosamide par rapport au placebo. Le taux de réponse de 50 % (pourcentage de patients présentant une

réduction d'au moins 50 % de la fréquence des crises entre le début de l'étude et la phase d'entretien) par rapport au placebo constituait un critère d'évaluation secondaire.

### Résultats de l'étude

Un effet statistiquement significatif (dans la réduction de la fréquence des crises entre la ligne de base et la phase d'entretien) a été observé avec des doses de lacosamide de 200 mg/jour (étude 3), 400 mg/jour (études 1, 2 et 3) et 600 mg/jour (études 1 et 2). Les taux de réponse de 50 % pour les doses de lacosamide de 400 mg et 600 mg/jour étaient également statistiquement significatifs par rapport au placebo (voir tableau 9).

**Tableau 9 : Pourcentage médian de réduction de la fréquence des crises partielles sur 28 jours et taux de réponse à 50 % entre le début de l'étude et la phase d'entretien (population en intention de traiter)**

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

\*Significatif pour une valeur de  $p = 0,05$ ; \*\* Significatif pour une valeur de  $p = 0,01$ .

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

Une réduction statistiquement significative de la fréquence des crises entre le début de l'étude et la phase de traitement (c.-à -d. phase de réglage de la dose + phase d'entretien) a également été observée aux doses de 200 mg/jour (essai 3), de 400 mg/jour (essais 1, 2 et 3) et de 600 mg/jour (essais 1 et 2) de lacosamide comparativement au placebo. Le taux de réponse à 50 %

dans les groupes traités par lacosamide à 400 mg et à 600 mg/jour était aussi significatif sur le plan statistique par rapport au placebo.

Aucune différence significative entre les sexes n'a été relevée au chapitre de la maîtrise des crises d'épilepsie. Les données relatives à la race étaient limitées (8,3 % des patients n'étaient pas d'origine caucasienne).

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de la biodisponibilité comparative des comprimés de Sandoz Lacosamide 200 mg (Sandoz Canada Inc.) et des comprimés de VIMPAT® à 200 mg (UCB Canada Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, dans des conditions de jeûne. Les données de biodisponibilité comparatives de 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau - Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité de Lacosamide**

LACOSAMIDE (1 x 200 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Essai <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (µg.hr/ ml)	99,7 101,3 (17,5)	101,2 102,6 (16,7)	98,6	96,5% ; 100,7%
ASC <sub>i</sub> (µg.hr/ ml)	103,1 105,0 (18,9)	104,4 106,1 (18,0)	98,7	96,8% ; 100,8%
C <sub>max</sub> (µg/ ml)	5,5 5,6 (18,6)	5,4 5,5 (14,7)	101,7	93,5% ; 110,6%
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	1,0 (0,3 - 2,3)	1,5 (0,3 - 3,0)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	14,2 (22,6)	14,1 (18,1)		

<sup>1</sup> Lacosamide Comprimés 200 mg par Sandoz Canada Inc.

<sup>2</sup> VIMPAT® (lacosamide) 200 mg comprimés fabriqués par UCB Canada Inc., ont été achetés au Canada.

<sup>3</sup> Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

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

- **Toxicité aiguë**

Les résultats d'études sur la toxicité aiguë du lacosamide administré par voie orale révèlent une dose sans effet observable (DSEO) de 31,6 mg/kg chez la souris et le rat. La dose létale à 50 % (DL<sub>50</sub>) estimée s'établissait à 383 et à 253 mg/kg chez la souris et le rat. Après l'administration par voie intraveineuse, la DSEO était de 10 et de 25 mg/kg, et la DL<sub>50</sub> estimée s'établissait à 178 et à > 100 mg/kg respectivement chez la souris et le rat. Lors des études de toxicité aiguë, les signes cliniques de toxicité observés aux doses élevées comprenaient des effets pharmacodynamiques exagérés du lacosamide sur le système nerveux central tels qu'une diminution de la motilité, une ataxie, une position abdominale ou latérale, une perte du réflexe de redressement, une baisse du tonus musculaire, une faiblesse des pattes arrières, des tremblements, une dyspnée et des convulsions.

- **Toxicité à long terme**

Au cours d'études sur l'administration de doses répétées par voie orale, le lacosamide a causé des convulsions chez la souris, le rat, le lapin et le chien après l'exposition à une C<sub>max</sub> seulement un peu supérieure, en général, à la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre de 14,5 µg/mL obtenue après l'administration en clinique de la dose maximale recommandée chez l'être humain (300 mg, 2 fois par jour). Les rapports de la C<sub>max</sub> étaient aussi faibles que 3,4 chez la souris, 1,1 chez le rat, 1,8 chez le lapin et 1,4 chez le chien adulte et le jeune chien à la plus faible dose provoquant des convulsions, et aussi faibles que 1,9 chez la souris, < 1,1 chez le rat, 0,9 chez le lapin, 1,0 chez le chien adulte et 0,6 chez le jeune chien à la dose la plus élevée non associée à la survenue de convulsions. Ces dernières apparaissaient habituellement en présence d'un ou plusieurs autres signes cliniques marqués, notamment des tremblements, une ataxie, une hypoactivité et une position en décubitus, ces signes étant également survenus à des doses non associées à l'apparition de convulsions.

Comme lors des études de pharmacologie visant à établir l'innocuité, le lacosamide a causé une baisse de 13 à 37 % de la tension artérielle systolique chez les femelles au cours de l'étude de 12 mois sur la toxicité chronique menée chez le chien, où les animaux ont reçu des doses de 10 à 25 mg/kg/jour. La C<sub>max</sub> obtenue à la dose de 10 mg/kg était comparable à celle qui a été observée chez l'être humain ayant reçu la dose maximale recommandée (300 mg, 2 fois par jour).

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

### **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

Les résultats au test d'Ames *in vitro*, au test du micronoyau *in vivo* chez la souris et au test de synthèse non programmée de l'ADN *in vivo* se sont révélés négatifs. Lors des tests réalisés *in vivo*, l'exposition plasmatique (ASC) était jusqu'à environ 3 fois supérieure à l'ASC plasmatique observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée (600 mg/jour). Le lacosamide a produit une réponse positive au test *in vitro* sur lymphome de souris à des concentrations excessivement élevées (c.-à-d. à des concentrations supérieures à la concentration maximale recommandée de 10 mM).

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

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

L'administration du lacosamide (30, 90 ou 180 mg/kg/jour) par voie orale à des rats durant les périodes néonatale et juvénile du développement postnatal a entraîné une diminution du poids du cerveau et des modifications neurocomportementales à long terme (altération du comportement en champ libre, troubles d'apprentissage et de mémoire). La pertinence de ces observations demeure ambiguë. Cependant, les effets indésirables possibles sur le développement du système nerveux central ne peuvent être écartés. On estime généralement que le début de la période postnatale chez le rat correspond à la fin de la grossesse chez l'humain en ce qui concerne le développement cérébral. La dose sans effet neurotoxique sur le développement du rat était associée à une ASC des concentrations plasmatiques de

lacosamide environ 0,4 fois supérieure à celle qui a été observée chez l'être humain à la dose maximale recommandée pour les humains de 600 mg/jour.

## **17 MONOGRAPHIE DE PRODUITS À L'APPUI**

1. <sup>Pr</sup> VIMPAT® (Lacosamide) comprimés, 50 mg, à 100 mg, à 150 mg et à 200 mg, submission control 263188, Monographie de produit, d'UCB Canada Inc. le 15 septembre 2022.

## RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

### **Pr Sandoz Lacosamide** **Lacosamide**

#### **Comprimés de lacosamide**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **Sandoz Lacosamide** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **Sandoz Lacosamide** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Lacosamide ?**

Sandoz Lacosamide est utilisé pour traiter les crises partielles chez les adultes et peut être pris seul ou avec d'autres médicaments pour les convulsions :

#### **Comment Sandoz Lacosamide agit-il ?**

Sandoz Lacosamide agit dans le cerveau pour empêcher la propagation des crises épileptiques. La manière exacte par laquelle le lacosamide en comprimé agit pour traiter les crises d'épilepsie partielles demeure inconnue.

#### **Les substances contenues dans les comprimés d'Sandoz Lacosamide**

Ingrédient médicinal : lacosamide

Ingrédients non-médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, dioxyde de silice colloïdale, stéarate de magnésium, hypromellose, polyéthylène glycol, talc, dioxyde de titane, et les colorants :

Comprimés à 50 mg : bleu FD&C n° 2 laque aluminique oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge

Comprimés à 100 mg : oxyde de fer jaune

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

Comprimés à 200 mg : bleu FD&C n° 2 laque aluminique

#### **Sandoz Lacosamide se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

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

#### **N'utilisez pas Sandoz Lacosamide dans les cas suivants vous :**

- êtes allergique au lacosamide ou à n'importe lequel des ingrédients des comprimés d'Sandoz Lacosamide
- souffrez ou avez déjà souffert d'un certain type de troubles du rythme cardiaque (bloc auriculoventriculaire du deuxième ou du troisième degré)

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou d'Sandoz Lacosamide, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :**

- avez des problèmes de santé, y compris ceux dont vous avez souffert dans le passé
- souffrez d'une maladie du rein ou du foie
- souffrez d'une maladie cardiaque grave, comme des troubles du rythme cardiaque, l'insuffisance cardiaque ou la crise cardiaque
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. On ne sait pas si Sandoz Lacosamide pourrait être dangereux pour un enfant à naître. Votre professionnel de la santé et vous devrez décider si l'Sandoz Lacosamide vous convient pendant votre grossesse. Si vous prenez de l'Sandoz Lacosamide pendant la grossesse, demandez à votre professionnel de la santé de s'inscrire au North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry en appelant le (888) 233-2334 (numéro gratuit). Les femmes enceintes qui prévoient prendre Sandoz Lacosamide devraient téléphoner au registre afin que des données importantes sur l'utilisation d'Sandoz Lacosamide durant la grossesse puissent être recueillies. Des renseignements sur le registre sont également offerts sur le site Web suivant : <http://www.aedpregnancyregistry.org/>
- vous allaitez. L'Sandoz Lacosamide passe dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Vous devez décider avec votre professionnel de santé si vous devez prendre l'Sandoz Lacosamide ou allaiter, mais ne devez pas faire les deux.

**Autres mises en garde :**

**Réactions cutanées graves :** Dans de rares cas, une Réaction Médicamenteuse avec Éosinophilie et Symptômes Systémiques (RMESS), le Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la Nécrolyse Épidermique Toxique (NET) ont été signalées avec Sandoz Lacosamide. Ces réactions graves et potentiellement mortelles ont été rapportées dans de très rares cas avec ce type de médicament.

**Conduire et utilisation de machines :** Sandoz Lacosamide peut causer des étourdissements et un manque de coordination qui pourraient accroître le risque de blessures accidentelles ou de chutes. Par conséquent, vous devez user de prudence jusqu'à ce que vous connaissiez bien les effets que ce médicament pourrait avoir sur vous.

Vous ne devez pas

- conduire,

- ni faire fonctionner de machines complexes, ou
- vous adonner à quelque autre activité dangereuse

tant que vous ne saurez pas quel effet Sandoz Lacosamide a sur vous.

Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand il peut vous permettre de faire ces activités.

**Trouble Visuel :** Sandoz Lacosamide peut provoquer une vision double et une vision floue. Si vous souffrez de troubles visuels pendant que vous prenez de l'Sandoz Lacosamide, informez-en votre professionnel de la santé.

**Idées suicidaires et changements de comportement :** Un petit nombre de personnes traitées par des anticonvulsivants tels que Sandoz Lacosamide ont songé à s'infliger du mal ou à se suicider. Consultez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez de telles idées.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.**

**Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Sandoz Lacosamide:**

- tout médicament qui cause de la somnolence ou des étourdissements
- tout médicament pour traiter une maladie cardiaque, comme certains types de rythme cardiaque irrégulier ou insuffisance cardiaque (bêta-bloquants, anti-arythmiques de classe I, etc.).
- tout médicament pouvant provoquer certains changements dans l'activité électrique du cœur (carbamazépine, prégabaline, lamotrigine, eslicarbazépine, etc.).

**Comment Sandoz Lacosamide s'administre-t-il?:**

Comprimés pelliculés Sandoz Lacosamide

Sandoz Lacosamide peut être pris avec ou sans nourriture.

- Il faut avaler les comprimés entiers avec beaucoup d'eau. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

**Dose Habituelle:**

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

**Lorsque vous prenez seulement Sandoz Lacosamide**

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

Lorsque vous prenez **Sandoz Lacosamide avec d'autres médicaments anti-convulsions**

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

Votre professionnel de la santé peut prescrire une dose différente si vous souffrez de troubles rénaux ou hépatiques.

Si votre médecin décide d'interrompre votre traitement par Sandoz Lacosamide, il diminuera progressivement la dose. Cette façon de faire permet d'éviter que les symptômes réapparaissent ou s'aggravent.

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

Contactez votre professionnel de la santé si vos convulsions s'aggravent ou si vous avez de nouveaux types de convulsions.

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

**Surdose:**

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'Sandoz Lacosamide, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose omise :**

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

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Lacosamide ?**

Lorsque vous prenez ou recevez Sandoz Lacosamide, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants associés à l'utilisation d'Sandoz Lacosamide sont les suivants :

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

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

- chutes
- diarrhée
- tremblements

Informez votre professionnel de la santé de tout effet secondaire gênant ou persistant.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Obtenez immédiatement des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Réaction allergique</b> : enflure de la bouche, de la langue, du visage et de la gorge, démangeaisons, éruption cutanée			✓
<b>Arhythmies cardiaques</b> : pouls irrégulier, pouls lent, pouls rapide, palpitations, essoufflement, vertiges, évanouissement			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENTS</b>			
<b>Idées suicidaires ou pensées de s'infliger du mal</b>			✓
<b>RARES</b>			
<b>Trouble du foie ou lésion hépatique</b> : démangeaisons, douleur du côté supérieur droit du ventre, urines foncées, peau ou yeux jaunes, symptômes inexplicables ressemblant à ceux de la grippe			✓
<b>Réaction cutanée grave</b> : fièvre, éruption cutanée sévère, enflure des ganglions lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle pouvant apparaître dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, uriner moins souvent, moins d'urine.			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation:**

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

Pour en savoir plus sur Sandoz Lacosamide:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou en faisant le 1-800-361-3062.

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Date de révision : 17 aout 2023