

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-LAMOTRIGINE

Comprimés de lamotrigine

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

USP

Antiépileptique

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

Date d'autorisation initiale :
Le 13 novembre 2003

Date de révision :
Le 5 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 285423

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
1 INDICATIONS, 1.1 Enfants	09/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	09/2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE.....2

TABLE DES MATIÈRES2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2. CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.4 Administration.....	15
4.5 Dose oubliée.....	15
5 SURDOSAGE.....	15
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	17
7.1 Cas particuliers	27
7.1.1 Grossesse.....	27
7.1.2 Allaitement	29
7.1.4 Personnes âgées.....	29
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	29
8.1 Aperçu des effets indésirables	29
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	30
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	36
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	36

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	38
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	38
9.3	Interactions médicament-comportement	39
9.4	Interactions médicament-médicament	39
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales.....	45
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	45
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	46
10.1	Mode d'action	46
10.2	Pharmacodynamie.....	46
10.3	Pharmacocinétique	46
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	51
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	52
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		53
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	53
14	ESSAIS CLINIQUES.....	54
14.2	Résultats d'étude.....	54
14.3	Études de biodisponibilité comparative.....	54
15	MICROBIOLOGIE	56
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	56
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	61
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		62

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes (≥ 18 ans)

TEVA-LAMOTRIGINE (comprimés de lamotrigine) est indiqué :

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans)

TEVA-LAMOTRIGINE est indiqué comme traitement d'appoint chez les patients présentant des crises épileptiques associées au syndrome de Lennox-Gastaut. TEVA-LAMOTRIGINE n'est pas recommandé chez les enfants pesant moins de 9 kg ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En outre, le traitement ne doit être amorcé que si l'enfant pèse 42 kg ou plus ([voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Posologie de la lamotrigine chez les enfants qui reçoivent des médicaments induisant la glucuroconjugaison de la lamotrigine, sans acide valproïque).

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

1.2 Personnes âgées

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

2. CONTRE-INDICATIONS

Patients présentant une hypersensibilité connue à la lamotrigine ou à toute autre substance entrant dans la composition de ce médicament ou de son contenant. Pour obtenir la liste complète, voir la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Éruptions cutanées graves

- De éruptions cutanées graves et parfois mortelles, dont des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, se sont produites avec l'emploi de la lamotrigine. La fréquence de ces éruptions cutanées au cours des essais cliniques a été de 1 % (1/100) chez les enfants (< 16 ans) et de 0,3 % (3/1000) chez les adultes.
- Chez les enfants, les manifestations initiales d'une éruption cutanée peuvent être confondues avec celles d'une infection. Le médecin doit envisager la possibilité d'une réaction au médicament chez un enfant qui présente des symptômes d'éruption cutanée et de fièvre au cours des 8 premières semaines de traitement.
- Ajustement rapide de la posologie : Ne pas dépasser la dose initiale de lamotrigine ni l'augmentation posologique graduelle recommandées. L'augmentation trop rapide de la dose (dose initiale plus élevée ou vitesse d'augmentation de la dose plus rapide que celles recommandées) et l'administration concomitante d'acide valproïque sont associées à une augmentation de la fréquence de manifestations dermatologiques graves ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 7](#) et [Tableau 8](#) ; [voir aussi 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Risque lié à l'emploi concomitant d'acide valproïque.
- Risque lié aux antécédents d'éruption cutanée à la suite de la prise d'autres antiépileptiques : La fréquence des cas d'éruptions cutanées observées dans deux études (n = 767 et n = 988) par suite de l'administration de lamotrigine était environ 3 à 4 fois plus élevée chez les patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions cutanées provoquées par d'autres antiépileptiques que chez les patients qui n'en avaient pas.
- Presque tous les cas d'éruption cutanée associés à la lamotrigine sont survenus dans les 2 à 8 premières semaines du traitement. Cependant, des cas isolés ont été signalés après un traitement prolongé (6 mois, p. ex). Par conséquent, la durée du traitement ne permet pas de prévoir le risque que représente la première éruption.
- Bien que des éruptions bénignes surviennent également avec la lamotrigine, on ne peut pas prévoir avec certitude quelles éruptions risquent de mettre la vie du patient en danger. Par conséquent, tous les patients qui présentent une éruption doivent être évalués sans délai et doivent cesser de prendre la lamotrigine, à moins que l'éruption ne soit manifestement pas liée au médicament.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Risque de réactions dermatologiques graves

Ne pas dépasser la dose initiale de TEVA-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle recommandées. Une augmentation plus rapide de la dose initiale a été associée à une fréquence accrue de réactions dermatologiques graves (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)), tout comme l'utilisation concomitante d'acide valproïque, en particulier en l'absence d'antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patients qui ont des antécédents d'éruptions cutanées ou d'allergie causées par d'autres antiépileptiques sont davantage exposés aux éruptions associées à la lamotrigine que les patients qui n'en ont pas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Reprise du traitement par TEVA-LAMOTRIGINE

À moins que les avantages potentiels ne surpassent nettement les risques, on recommande de ne pas reprendre l'administration de TEVA-LAMOTRIGINE chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'éruptions cutanées causées par cet agent. Toutefois, quelle qu'ait été la raison de l'interruption, si l'on décide de reprendre le traitement, il faut évaluer la nécessité d'utiliser la même posologie initiale. En effet, plus il s'est écoulé de temps depuis la dernière dose, plus il est important d'envisager une reprise à partir de la posologie initiale recommandée. Si la durée de l'interruption dépasse cinq demi-vies, on recommande de s'en remettre à la posologie initiale recommandée et de suivre les directives. L'administration concomitante d'autres médicaments modifie la demi-vie de la lamotrigine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Retrait des antiépileptiques administrés en concomitance chez les adultes

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

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

TEVA-LAMOTRIGINE doit être ajoutée au traitement antiépileptique en cours.

L'acide valproïque augmente de plus du double la demi-vie d'élimination de la lamotrigine et diminue de moitié sa clairance plasmatique ; inversement, les antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et la primidone réduisent la demi-vie d'élimination de la lamotrigine de moitié et doublent sa clairance plasmatique (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*). Le [Tableau 1](#) résume les posologies de TEVA-LAMOTRIGINE à adopter en raison de ces interactions importantes sur le plan clinique.

La lamotrigine n'influe pas sur la concentration plasmatique des antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance ; par conséquent, il n'est habituellement pas nécessaire d'ajuster la posologie de ces agents pour maintenir les concentrations plasmatiques thérapeutiques. Lorsqu'on administre TEVA-LAMOTRIGINE en association avec d'autres antiépileptiques, il faudrait envisager la réévaluation du traitement antiépileptique si les crises sont moins bien maîtrisées, ou encore si des effets indésirables surviennent ou deviennent plus marqués chez le patient. Si l'on doit cesser le traitement par TEVA-LAMOTRIGINE, une réduction graduelle de la dose sur une période d'au moins 2 semaines (réduction d'environ 50 %/semaine) est recommandée à moins que, pour des raisons d'innocuité (c.-à-d. en cas d'éruptions cutanées), un arrêt plus rapide ne s'impose (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

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

Adultes et enfants de plus de 12 ans

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

Tableau 1 — Schéma d’ajustement posologique de TEVA-LAMOTRIGINE chez des patients de plus de 12 ans

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

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

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

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

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

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

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

Instauration du traitement par TEVA-LAMOTRIGINE chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux

Bien que les contraceptifs oraux augmentent la clairance de la lamotrigine ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)), l'augmentation posologique graduelle recommandée ne devrait pas être modifiée uniquement en raison de la prise de tels agents. L'augmentation de la posologie de TEVA-LAMOTRIGINE doit être faite conformément aux recommandations, selon que celle-ci s'ajoute à l'acide valproïque ou qu'elle accompagne un traitement par un inhibiteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, avec ou sans valproate.

Ajustement de la dose d'entretien de TEVA-LAMOTRIGINE

Prise ou instauration de contraceptifs oraux : Chez les femmes qui ne prennent pas d'inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine, il sera nécessaire, dans la plupart des cas, d'augmenter la dose d'entretien de TEVA-LAMOTRIGINE, parfois jusqu'au double de la dose d'entretien cible recommandée ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)). Dès l'instauration du traitement contraceptif hormonal, on recommande d'augmenter la dose de TEVA-LAMOTRIGINE de 50 à 100 mg/jour, chaque semaine, selon la réponse clinique individuelle. Les augmentations de dose ne doivent pas excéder cet intervalle posologique à moins que la réponse clinique ne permette des augmentations plus importantes.

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

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

Hormonothérapie substitutive : Bien qu'on n'ait pas étudié les effets de l'hormonothérapie substitutive ou des autres préparations anticonceptionnelles à base d'hormones sur la pharmacocinétique de la lamotrigine, on peut présumer qu'ils sont semblables à ceux des contraceptifs oraux ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Autres interactions médicamenteuses](#)). Par conséquent, des ajustements semblables de la posologie de la lamotrigine peuvent s'avérer nécessaires, selon la réponse clinique.

Enfants

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

TEVA-LAMOTRIGINE ne doit être entrepris que si le poids du patient est de 42 kg ou plus.

Les doses initiales indiquées ci-dessous, de même que les valeurs relatives à l'augmentation de la posologie, sont différentes de celles qui ont été utilisées dans les essais cliniques, mais les doses d'entretien sont les mêmes. En effet, étant donné que le risque d'éruption cutanée grave pourrait être plus important en cas de dose initiale élevée et d'augmentation rapide de la posologie, on recommande d'amorcer le traitement en utilisant des doses initiales plus faibles que celles qui ont été employées dans les essais cliniques, et d'augmenter ces dernières plus lentement. Par conséquent, l'atteinte d'une dose d'entretien personnalisée peut prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

Afin qu'elle demeure thérapeutique, la dose doit être ajustée au fur et à mesure que le poids de l'enfant change. Celui-ci doit donc être surveillé continûment.

Les doses recommandées ont été déterminées en fonction des comprimés dont la teneur avoisine le plus la dose calculée en fonction du poids, SANS toutefois la dépasser. La lamotrigine ne doit pas être administrée si la dose quotidienne calculée est inférieure à 1 mg (p. ex. chez un patient dont le poids serait inférieur à 9 kg [20 lb]).

Si le patient prend des antiépileptiques dont on ignore à l'heure actuelle les interactions pharmacocinétiques avec la lamotrigine, augmenter la posologie de la même manière que si le patient recevait de l'acide valproïque en concomitance.

Tableau 2 – Posologie de la lamotrigine chez les enfants qui reçoivent de l'acide valproïque, sans égard à tout autre traitement médicamenteux concomitant

Poids corporel		Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	De la semaine 5 jusqu'à la dose d'entretien habituelle ¹
< 9 kg	< 20 lb	Faute de données suffisantes dans leur cas, la lamotrigine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 9 kg		
9-13 kg	20-29 lb	2 mg tous les 2 jours	2 mg/jour	Augmenter de 2 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
14-16 kg	31-35 lb	2 mg/jour	4 mg/jour	Augmenter de 4 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
17-33 kg	37-73 lb	5 mg tous les 2 jours	5 mg/jour	Augmenter de 5 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
34-49 kg	75-108 lb	5 mg/jour	10 mg/jour	Augmenter de 10 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
≥ 50 kg ²	≥ 110 lb	5 mg/jour	15 mg/jour	Augmenter de 15 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines

¹ Il peut s'écouler plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu'une dose d'entretien personnalisée ne soit atteinte.

² Faute de données suffisantes, il n'est pas possible d'établir une dose en mg/kg chez les patients de plus de 50 kg.

Tableau 3 – Posologie de la lamotrigine chez les enfants qui reçoivent des médicaments induisant la glucuroconjugaison de la lamotrigine^{1,2,*}, sans acide valproïque

Poids corporel		Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4	De la semaine 5 jusqu'à la dose d'entretien habituelle ¹ Pour arriver à la dose d'entretien, on peut augmenter la dose de 1,2 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines, jusqu'à concurrence de 400 mg/jour au maximum. La dose d'entretien habituelle est de 2,5 à 7,5 mg/kg 2 f.p.j.
< 9 kg	< 20 lb	Faute de données suffisantes dans leur cas, la lamotrigine ne doit pas être administrée aux enfants de moins de 9 kg		
9-12 kg	20-26 lb	5 mg/jour	10 mg/jour	Augmenter de 10 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
13-16 kg	29-35 lb	5 mg/jour	15 mg/jour	Augmenter de 15 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
17-20 kg	37-44 lb	10 mg/jour	20 mg/jour	Augmenter de 20 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
21-24 kg	46-53 lb	10 mg/jour	25 mg/jour	Augmenter de 25 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
25-29 kg	55-64 lb	15 mg/jour	30 mg/jour	Augmenter de 30 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
30-33 kg	66-73 lb	15 mg/jour	35 mg/jour	Augmenter de 35 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
34-37 kg	75-81 lb	20 mg/jour	40 mg/jour	Augmenter de 40 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
38-41 kg	84-90 lb	20 mg/jour	45 mg/jour	Augmenter de 45 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
42-45 kg	92-99 lb	25 mg/jour	50 mg/jour	Augmenter de 50 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
46-49 kg	101-108 lb	25 mg/jour	55 mg/jour	Augmenter de 55 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
50-54 kg	110-119 lb	30 mg/jour	60 mg/jour	Augmenter de 60 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
55-58 kg	121-128 lb	30 mg/jour	65 mg/jour	Augmenter de 65 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines
≥ 59 kg ³	≥ 130 lb	35 mg/jour	70 mg/jour	Augmenter de 70 mg/jour au maximum, à intervalles de 1 à 2 semaines

¹ Les médicaments qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la rifampine ainsi que les associations lopinavir/ritonavir et atazanavir/ritonavir.

² Peut être administrée en deux doses fractionnées.

³ Il peut s'écouler plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu'une dose d'entretien personnalisée ne soit atteinte.

⁴ Faute de données suffisantes, il n'est pas possible d'établir une dose en mg/kg chez les patients de plus de 59 kg.

* La dose quotidienne totale peut être fractionnée.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique recommandé pour les adultes. Il n'y a pas de différence significative dans les données pharmacocinétiques entre ce groupe d'âge et la population adulte en général (*voir également [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)*).

Insuffisance rénale

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

Insuffisance hépatique

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

Tableau 4 – Posologie chez les adultes souffrant d’insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh), établie d’après les données pharmacocinétiques obtenues chez des sujets atteints d’insuffisance hépatique légère (n = 12) ou modérée (n = 5) ayant reçu une dose unique de 100 mg

	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4 ³	De la semaine 5 jusqu’à la dose d’entretien habituelle ²
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs enzymatiques ¹	25 mg/jour	50 mg/jour	Pour arriver à la dose d’entretien, on peut augmenter la dose de 50 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs enzymatiques + acide valproïque	10 mg/jour	20 mg/jour	Pour arriver à la dose d’entretien, on peut augmenter la dose de 10 à 20 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.
Lamotrigine + acide valproïque * (± antiépileptiques non inducteurs enzymatiques)	5 mg/jour	10 mg/jour	Pour arriver à la dose d’entretien, on peut augmenter la dose de 10 à 20 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.

¹ Les antiépileptiques qui induisent la glucuronocouplage de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone

² Il peut s’écouler plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu’une dose d’entretien personnalisée ne soit atteinte.

³ Peut être administrée en deux doses fractionnées.

* D’après les recommandations posologiques du Royaume-Uni.

Insuffisance hépatique grave : Compte tenu de l’absence d’expérience clinique chez les épileptiques souffrant d’insuffisance hépatique grave, il faut faire preuve de prudence lorsqu’on emploie la lamotrigine dans cette population. On recommande de réduire les doses initiales et intermédiaires ainsi que les doses d’entretien d’environ 75 % chez les patients souffrant d’insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Le [Tableau 5](#) résume les schémas posologiques basés sur les données pharmacocinétiques. Les doses d’entretien peuvent être ajustées en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient (voir aussi [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Tableau 5 – Posologie chez les adultes souffrant d’insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), établie d’après les données pharmacocinétiques obtenues chez 7 sujets atteints d’insuffisance hépatique grave ayant reçu une dose unique de 100 mg

	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4 ³	De la semaine 5 jusqu’à la dose d’entretien habituelle ²
--	----------------	-----------------------------	---

	Semaines 1 + 2	Semaines 3 + 4 ³	De la semaine 5 jusqu'à la dose d'entretien habituelle ²
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs enzymatiques ¹	10 mg/jour	20 mg/jour	Pour arriver à la dose d'entretien, on peut augmenter la dose de 20 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.
Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs enzymatiques + acide valproïque	5 mg/jour	10 mg/jour	Pour arriver à la dose d'entretien, on peut augmenter la dose de 5 à 10 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.
Lamotrigine + acide valproïque * (± antiépileptiques non inducteurs enzymatiques)	5 mg tous les 2 jours	5 mg/jour	Pour arriver à la dose d'entretien, on peut augmenter la dose de 5 à 10 mg/kg toutes les 1 à 2 semaines.

¹ Les antiépileptiques qui induisent la glucuronocouplage de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone

² Il peut s'écouler plusieurs semaines ou plusieurs mois avant qu'une dose d'entretien personnalisée ne soit atteinte.

³ Peut être administrée en deux doses fractionnées.

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

4.4 Administration

TEVA-LAMOTRIGINE est destiné à l'administration par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE doivent être ingérés entiers. Ils ne doivent pas être croqués ni écrasés.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

Adultes

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

Enfants

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

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

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 6 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Les comprimés TEVA-LAMOTRIGINE à 25 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, rainurés, en forme de bouclier et portent l'inscription « N ligne verticale N » (N | N) d'un

côté et « 25 » de l'autre. Ils sont offerts dans des flacons en polyéthylène de haute densité de couleur blanche contenant 100 comprimés.

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

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

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[Encadré sur les mises en gardes et précautions importantes](#).

Généralités

- **Insuffisance multiviscérale aiguë**

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

De plus, trois patients (une femme de 45 ans, un garçon de 3,5 ans et une fillette de 11 ans) ont manifesté un dysfonctionnement multiviscéral et une coagulation

intravasculaire disséminée de 9 à 14 jours après l'ajout de lamotrigine à leur traitement antiépileptique. Une éruption cutanée et des taux élevés de transaminases étaient aussi présents chez tous les patients, et la rhabdomyolyse chez deux patients. Les deux enfants recevaient un traitement concomitant par le valproate, tandis que l'adulte était traitée par la carbamazépine et le clonazépam. Une fois le traitement par la lamotrigine arrêté, tous les patients se sont rétablis grâce à des soins de soutien.

- **Dihydrofolate réductase**

La lamotrigine, a-t-on montré *in vitro*, est un faible inhibiteur de la dihydrofolate réductase. Il est donc possible qu'un traitement au long cours perturbe le métabolisme des folates (voir [7.1.1 Grossesse](#)). Dans les études cliniques cependant, la lamotrigine n'a pas eu d'incidence sur les concentrations sanguines de folates ni sur les paramètres hématologiques connexes.

- **Arrêt du traitement**

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

- **Contraceptifs hormonaux**

On doit informer les patientes qui prennent TEVA-LAMOTRIGINE de ne pas commencer ni arrêter la prise de contraceptifs oraux sans consulter d'abord leur médecin. Des ajustements importants de la dose d'entretien de TEVA-LAMOTRIGINE peuvent s'avérer nécessaires chez certaines patientes (voir [9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament – Contraceptifs oraux](#), [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit – Contraceptifs oraux](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instauration du traitement par la lamotrigine chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux](#)).

- **Interactions avec d'autres antiépileptiques**

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

- **Autres produits contenant de la lamotrigine**

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

- **Erreurs possibles dans la médication**

Des erreurs de médication touchant la lamotrigine se sont produites. Plus précisément, le nom *lamotrigine* peut être confondu avec le nom d'autres

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

- **Patients atteints de maladies et d'affections particulières**

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

Troubles cardiovasculaires

- **ECG compatible avec un syndrome de Brugada**

On a fait état d'une anomalie arythmogène du segment ST-T et d'un tracé ECG compatible avec un syndrome de Brugada typique chez des patients traités par la lamotrigine. On doit envisager avec soin le recours à la lamotrigine chez des patients aux prises avec le syndrome de Brugada (*voir* [10.2 Pharmacodynamie](#)).

- **Troubles de la conduction cardiaque**

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

Des essais *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques, la lamotrigine est un faible inhibiteur des canaux sodiques cardiaques, similaire aux antiarythmiques connus de classe IB. D'après ces observations *in vitro*, la lamotrigine pourrait potentiellement ralentir la conduction ventriculaire (en provoquant un élargissement du complexe QRS) et induire une proarythmie. Ce phénomène peut entraîner la mort subite chez des patients présentant une cardiopathie structurale ou fonctionnelle cliniquement significative, comme une insuffisance cardiaque, une cardiopathie valvulaire, une cardiopathie congénitale, un trouble de la conduction, des arythmies ventriculaires, une canalopathie cardiaque (p. ex. syndrome de Brugada), une cardiopathie ischémique cliniquement importante, ou des facteurs de risque multiples de coronaropathie. L'administration concomitante d'autres inhibiteurs des canaux sodiques (p. ex. certains autres antiépileptiques) peut augmenter davantage le risque de proarythmie. Par conséquent, tout bienfait escompté ou observé de la lamotrigine doit être

soigneusement mis en balance avec les risques potentiels d'événements cardiaques graves ou mortels ([voir 10.2 Pharmacodynamie](#)).

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

Troubles hématologiques

- **Dyscrasies sanguines**

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique : Selon les résultats d'une étude pharmacocinétique à dose unique, la clairance apparente de la lamotrigine est plus faible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de stade A, B ou C. La posologie doit être réduite chez tous les patients souffrant d'insuffisance hépatique, et TEVA-LAMOTRIGINE doit être administrée avec prudence, en particulier dans le cas des patients atteints d'insuffisance hépatique grave ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Troubles immunitaires

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) sont survenus chez des enfants et des adultes prenant la lamotrigine pour diverses indications ([voir 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)). La LHH est un syndrome d'activation immunitaire pathologique potentiellement mortel, caractérisé par des signes et des symptômes cliniques d'inflammation générale extrême et associé à un taux élevé de mortalité s'il n'est pas reconnu rapidement et traité. Les manifestations fréquentes comprennent la fièvre, l'hépatosplénomégalie, des éruptions cutanées, la lymphadénopathie, des symptômes neurologiques, la cytopénie, une hausse de la ferritine sérique, l'hypertriglycémie, des bilans hépatique et rénal anormaux et des troubles de la coagulation. Dans les cas de LHH survenus au cours du traitement par la lamotrigine, les patients ont présenté des signes d'inflammation générale (p. ex. fièvre, éruption cutanée, hépatosplénomégalie et dysfonctionnement organique) et de dyscrasies sanguines (p. ex. neutropénie, thrombopénie, anémie, etc.). Les symptômes signalés sont survenus moins d'une à quatre semaines environ après le début du traitement par la lamotrigine. Les patients qui présentent ces signes et symptômes doivent être immédiatement évalués, et un diagnostic de LHH doit être envisagé. Si aucune autre cause ne peut expliquer les signes et les symptômes de LHH, il faut interrompre l'administration de TEVA-LAMOTRIGINE et envisager d'autres options thérapeutiques ([voir 7 MISES EN GARDE ET](#)

[PRÉCAUTIONS, Arrêt du traitement](#)). On ne doit pas dépasser la dose initiale de TEVA-LAMOTRIGINE ni l'augmentation posologique graduelle qui sont recommandées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Troubles neurologiques

- **Méningite aseptique**

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

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

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

- **État de mal épileptique**

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

Troubles psychiatriques

- **Idéation et comportements suicidaires**

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

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

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

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

Effectuée par la FDA, une méta-analyse d'essais cliniques contrôlés par placebo et à répartition aléatoire dans le cadre desquels des antiépileptiques étaient administrés pour différentes indications a révélé un risque légèrement accru d'idéation et de comportements suicidaires chez les patients traités par ces médicaments. On ignore l'origine de ce risque ; d'après les données disponibles, il n'est pas exclu que la lamotrigine puisse augmenter ce risque.

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

estimation du risque d'idées et de comportements suicidaires chez les patients épileptiques qui prennent des antiépileptiques puisque, d'une part, cette population représente la minorité de la population de l'étude et que, d'autre part, l'administration d'un antiépileptique comme traitement d'appoint dans les deux groupes de traitement fausse l'interprétation de la comparaison du médicament au placebo chez cette population.

Atteinte rénale

Une étude menée chez des personnes souffrant d'insuffisance rénale chronique (qui ne prenaient pas d'autres antiépileptiques) a montré que la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée est plus longue chez ces personnes que chez celles dont la fonction rénale est normale (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On doit donc user de prudence lorsqu'on administre TEVA-LAMOTRIGINE à des patients ayant une atteinte rénale grave.

Sensibilité/Résistance

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

Des réactions d'hypersensibilité multiviscérale, aussi appelées *syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS)*, se sont produites lors du traitement par la lamotrigine. Certaines ont menacé le pronostic vital ou entraîné la mort du patient. Ce type de réaction se manifeste habituellement, mais pas toujours, de la façon suivante : fièvre, éruption cutanée, œdème facial et/ou lymphadénopathie, en association avec d'autres atteintes viscérales, comme l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la méningite aseptique, la myocardite ou la myosite, ressemblant parfois à une infection virale aiguë (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'éosinophilie est souvent présente. Les symptômes de ce trouble varient et d'autres organes qui ne sont pas mentionnés ici pourraient aussi être touchés. Le syndrome présente des degrés de gravité très variables et peut, dans de rares cas, mener à une coagulation intravasculaire disséminée et à une insuffisance multiviscérale.

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

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

- **Hypersensibilité**

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

Troubles cutanés

- **Manifestations cutanées**

Des cas d'éruptions cutanées graves ayant nécessité une hospitalisation ou, plus rarement, ayant entraîné le décès, ont été observés avec la lamotrigine (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

Le risque d'éruptions cutanées graves est plus élevé chez les enfants que chez les adultes.

Lors d'essais contrôlés menés sur le traitement d'appoint par la lamotrigine chez des adultes, la fréquence des éruptions cutanées (habituellement des éruptions maculopapuleuses et/ou érythémateuses) a été de 10 % chez les sujets traités par la lamotrigine, et de 5 % chez les sujets ayant reçu un placebo. Ces éruptions sont survenues habituellement durant les huit premières semaines de traitement par la lamotrigine et ont disparu avec la poursuite du traitement. On a cessé d'administrer la lamotrigine à cause des éruptions cutanées chez 1,1 % des sujets adultes admis aux essais contrôlés, et chez 3,8 % des sujets adultes participant à l'ensemble des essais. Lors des essais cliniques, la fréquence des abandons de traitement attribuables aux éruptions cutanées a été plus élevée lorsque la posologie initiale de la lamotrigine était augmentée plus rapidement et lorsque les patients prenaient simultanément de la lamotrigine et de l'acide valproïque, surtout en l'absence d'antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine. Voir les [tableaux 7](#) et [8](#) ainsi que la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

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

Groupe d'antiépileptiques	Nombre total de patients	Toutes les formes d'éruptions cutanées	Interruption du traitement en raison d'éruptions	Hospitalisation en raison d'éruptions cutanées
Antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹	1788	9,2 %	1,8 %	0,1 %
Antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine ¹ + acide valproïque	318	8,8 %	3,5 %	0,9 %

Acide valproïque ± antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	159	20,8 %	11,9 %	2,5 %
Antiépileptiques qui n'inhibent ni n'induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine ²	27	18,5 %	0,0 %	0,0 %

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

² Les antiépileptiques qui entraînent ni induction ni inhibition de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le methsuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

Tableau 8 — Effet de la dose quotidienne initiale¹ de lamotrigine administrée en traitement d'appoint avec d'autres antiépileptiques sur la fréquence des éruptions cutanées commandant l'interruption du traitement dans des essais cliniques menés chez des adultes

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

¹ Dose quotidienne moyenne dans la semaine 1.

² Les antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la primidone.

³ Les antiépileptiques qui entraînent ni induction ni inhibition de la glucuroconjugaison de la lamotrigine comprennent le clonazépam, le clobazam, l'éthosuximide, le methsuximide, la vigabatrine et la gabapentine.

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

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

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

Reprise du traitement par TEVA-LAMOTRIGINE

À moins que les avantages potentiels ne surpassent nettement les risques, on recommande de ne pas reprendre l'administration de TEVA-LAMOTRIGINE chez les patients qui ont dû interrompre le traitement en raison d'éruptions cutanées causées par cet agent. Toutefois,

quelle qu'ait été la raison de l'interruption, si l'on décide de reprendre le traitement, il faut évaluer la nécessité d'utiliser la même posologie initiale. En effet, plus il s'est écoulé de temps depuis la dernière dose, plus il est important d'envisager une reprise à partir de la posologie initiale recommandée. Si la durée de l'interruption dépasse cinq demi-vies, on recommande de s'en remettre à la posologie initiale recommandée et de suivre les directives. L'administration concomitante d'autres médicaments modifie la demi-vie de la lamotrigine (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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

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

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

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

Les études menées chez des rates et des lapines ont montré que la lamotrigine traverse la barrière placentaire ; les concentrations placentaires et fœtales de lamotrigine ont été faibles et comparables aux concentrations plasmatiques maternelles. Dans des études où des prélèvements simultanés du sang maternel et du cordon ombilical ont été réalisés, le rapport entre la concentration de lamotrigine dans le cordon ombilical et la concentration

plasmatique maternelle de lamotrigine était généralement près de 1 (elle variait de 0,4 à 1,4).

Registres de grossesse

Les résultats de grossesses ont été recensés dans une population de quelque 8700 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse selon des données de pharmacovigilance regroupant 6 registres de grossesse prospectifs. Dans deux registres, un risque accru de fissure labiopalatine isolée a été observé chez des nouveau-nés exposés à la lamotrigine durant le premier trimestre de grossesse comparativement à la population de référence de l'étude et aux taux historiques signalés dans la littérature.

Le risque de malformation observé chez les bébés exposés à la monothérapie durant le premier trimestre, en regard des bébés non exposés, allait de 2,0 % (Registre nord-américain) à 4,9 % (Registre suédois).

Registre nord-américain

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

Registre des naissances de la Suède

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

EUROCAT

EUROCAT (*The European Network of Congenital Anomaly and Twin Registries*) est un réseau de 40 registres provenant de 20 pays d'Europe. Une étude cas-témoin portant sur les données d'EUROCAT a révélé que le risque de fissure labiopalatine chez les nouveau-nés était similaire à celui d'autres malformations (p. ex. pied bot, malformation d'un membre, malformation cardiaque et anomalie de l'appareil respiratoire) par suite de l'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre. Au sein du réseau EUROCAT, les taux d'exposition à la lamotrigine durant le premier trimestre de la grossesse ont été similaires parmi les 4571 cas de fissure labiopalatine isolée non chromosomique et les 80 052 témoins qui ne présentaient pas de fissure labiopalatine non chromosomique.

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

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

Travail et accouchement

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

7.1.2 Allaitement

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

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

7.1.4 Personnes âgées

Comme il n'y a pas de différence significative dans les données pharmacocinétiques entre ce groupe d'âge et la population adulte en général, il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique recommandé pour les adultes (*voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#), [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des éruptions cutanées graves, y compris l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et l'épidermolyse nécrosante suraiguë (syndrome de Lyell), ont été signalées. Bien que la majorité des patients se soient rétablis après l'interruption du médicament, certains

patients ont présenté des cicatrices irréversibles et il y a eu de rares cas de décès associés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Les effets indésirables observés chez les personnes prenant la lamotrigine ont été, en général, de faible intensité ; ils sont survenus au cours des 2 premières semaines de traitement et ont disparu sans interruption du traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Effets indésirables courants

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

Les étourdissements, la diplopie, l'ataxie et la vue brouillée ont été proportionnels à la dose administrée ; ces effets ont été plus fréquents chez les sujets qui recevaient en association avec la lamotrigine de la carbamazépine plutôt que d'autres antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine. La réduction de la dose quotidienne et/ou la modification de l'intervalle entre les doses de lamotrigine et/ou des antiépileptiques administrés en concomitance peuvent permettre d'atténuer ou d'éliminer ces symptômes. Les données cliniques semblent indiquer une fréquence plus élevée d'éruptions cutanées chez les patients prenant de la lamotrigine et de l'acide valproïque ou encore de la lamotrigine et des antiépileptiques non inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 7](#)).

Effets indésirables associés à l'arrêt du traitement

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

Effets indésirables graves associés à l'arrêt du traitement

En tout, 2,3 % des patients épileptiques et des volontaires adultes ayant reçu de la lamotrigine lors des études de précommercialisation ont dû abandonner leur traitement en raison d'effets indésirables définis comme graves. Les éruptions cutanées ont été la cause de l'arrêt du traitement dans près de la moitié de ces cas. Lors des essais cliniques, la fréquence plus élevée de retraits de traitement attribuables aux éruptions cutanées a été associée à un ajustement plus rapide de la posologie initiale de la lamotrigine et à l'administration de lamotrigine et d'acide valproïque en concomitance (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées, Tableau 8](#)).

Essais cliniques contrôlés – traitement d'appoint chez des adultes

Le [Tableau 9](#) présente les effets indésirables survenus à une fréquence de 2 % ou plus par suite de l'administration de lamotrigine à des patients atteints d'épilepsie rebelle.

Tableau 9 — Fréquence (%) des effets indésirables reliés au traitement dans le cadre des essais cliniques contrôlés par placebo ou comparatifs, menés chez des adultes¹

Système corporel / Effet indésirable ⁴	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
ORGANISME ENTIER			
Céphalées	29,1	19,1	8,8
Lésions accidentelles	9,1	8,6	8,8
Asthénie	8,6	8,8	4,9
Syndrome grippal	7,0	5,5	4,9
Douleur	6,2	2,9	5,9
Douleurs dorsales	5,8	6,2	3,9
Fièvre	5,5	3,6	0,9
Douleurs abdominales	5,2	3,6	3,9
Infection	4,4	4,1	5,9
Douleurs cervicales	2,4	1,2	0
Malaise	2,3	1,9	4,9
Exacerbation des crises	2,3	0,5	S.O
SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE			
Douleurs à la poitrine	s.o.	s.o.	2,9
Syncope	s.o.	s.o.	2,9
Accident vasculaire cérébral	s.o.	s.o.	3,9
APPAREIL DIGESTIF			
Nausées	18,6	9,5	8,8
Vomissements	9,4	4,3	8,8
Diarrhée	6,3	4,1	6,9
Dyspepsie	5,3	2,1	5,9

Système corporel / Effet indésirable ⁴	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
Constipation	4,1	3,1	8,9
Problèmes dentaires	3,2	1,7	0
APPAREIL LOCOMOTEUR			
Myalgie	2,8	3,1	0,9
Arthralgie	2,0	0,2	2,9
SYSTÈME NERVEUX			
Étourdissements	38,4	13,4	9,8
Ataxie	21,7	5,5	0
Somnolence	14,2	6,9	11,8
Incoordination	6,0	2,1	12,7
Insomnie	5,6	1,9	3,9
Tremblements	4,4	1,4	0,9
Dépression	4,2	2,6	4,9
Anxiété	3,8	2,6	0,9
Convulsions	3,2	1,2	1,9
Irritabilité	3,0	1,9	0
Troubles de l'élocution	2,5	0,2	0,9
Altération de la mémoire	2,4	1,9	s.o.
Altération de la mémoire (question d'évaluation de la mémoire)	s.o.	s.o.	19,6
APPAREIL RESPIRATOIRE			
Rhinite	13,6	9,3	0,9
Pharyngite	9,8	8,8	1,9
Accroissement de la toux	7,5	5,7	2,9
Troubles respiratoires	5,3	5,5	0,9
Asthme	s.o.	s.o.	3,0
PEAU ET PHANÈRES			
Éruption cutanée	10,0	5,0	8,8
Prurit	3,1	1,7	5,9
Zona	s.o.	s.o.	3,0
Eczéma	s.o.	s.o.	2,0
Ulcère de la peau	s.o.	s.o.	2,0
Sens			
Diplopie	27,6	6,7	0
Vision trouble	15,5	4,5	0
Autres troubles de la vision	3,4	1,0	0
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE			
Femmes	(n = 365)	(n = 207)	(n = 47)

Système corporel / Effet indésirable ⁴	ADULTES (TRAITEMENT D'APPOINT) ²		PATIENTS ÂGÉS (MONOTHÉRAPIE) ³
	Lamotrigine (et autres antiépileptiques)	Placebo (et autres antiépileptiques)	Lamotrigine
Nombre total de patients	(n = 711)	(n = 419)	(n = 102)
Dysménorrhée	6,6	6,3	S.O
Troubles menstruels	5,2	5,8	S.O
Vaginite	4,1	0,5	0

¹ Les patients des études résumées dans les deux premières colonnes prenaient entre 1 et 3 antiépileptiques inducteurs d'enzymes en concomitance avec la lamotrigine ou le placebo. Les patients de l'étude résumée dans la dernière colonne ont été comparés à n = 48 patients qui prenaient de la carbamazépine. Les patients peuvent avoir signalé plus d'un effet indésirable en cours de traitement ou à l'arrêt de ce dernier, et peuvent donc être comptabilisés dans plus d'une catégorie.

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

³ Étude 105 - 124 - C93.

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

s.o. : sans objet

Autres manifestations observées lors des essais cliniques

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

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

Au moins 1 % des sujets épileptiques ou volontaires ayant pris la lamotrigine ont signalé à au moins une occasion les effets indésirables suivants : anorexie, gain pondéral, amnésie, troubles de la concentration, confusion, instabilité émotionnelle, nervosité, nystagmus, paresthésie, troubles de la pensée et vertige (cette liste n'inclut pas les manifestations déjà énumérées dans le [Tableau 9](#)).

Essais cliniques – monothérapie chez des adultes

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

(6,1 %), l'asthénie (1,1 %), les céphalées (1,1 %), les nausées (0,7 %) et les vomissements (0,7 %).

Essais cliniques – monothérapie chez des personnes âgées

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

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

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

Tableau 10 Fréquence des effets indésirables reliés au traitement dans le cadre des essais contrôlés par placebo sur le traitement d'appoint menés chez des adultes et des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut¹

Système corporel / Effet indésirable	Pourcentage des patients recevant la lamotrigine (n = 79)	Pourcentage des patients recevant le placebo (n = 90)
Organisme entier		
Infection	13	8
Blessure accidentelle	9	7
Syndrome grippal	5	0
Asthénie	3	1
Douleurs abdominales	3	0
Douleurs dorsales	1	0
Œdème du visage	1	0
Résultats anormaux des épreuves de laboratoire	1	0
Douleur	1	0

Système corporel / Effet indésirable	Pourcentage des patients recevant la lamotrigine (n = 79)	Pourcentage des patients recevant le placebo (n = 90)
Système cardiovasculaire		
Hémorragie	3	0
Appareil digestif		
Vomissements	9	7
Constipation	5	2
Diarrhée	4	2
Nausées	4	1
Anorexie	3	1
Stomatite aphteuse	1	0
Problèmes dentaires	1	0
Système endocrinien		
Syndrome de Cushing	1	0
Hypothyroïdie	1	0
Systèmes hématologique et lymphatique		
Lymphadénopathie (tuméfaction des ganglions lymphatiques cervicaux)	1	0
Système nerveux		
Ataxie	4	1
Convulsions	4	1
Tremblements	3	0
Agitation	1	0
Coordination	1	0
Étourdissements	1	0
Labilité émotionnelle	1	0
Nervosité	1	0
Vertige	1	0
Appareil respiratoire		
Pharyngite	14	10
Bronchite	9	7
Pneumonie	3	0
Dyspnée	1	0
Peau		
Éruption cutanée	9	7
Eczéma	4	0
Troubles unguéaux	1	0
Sens		
Blépharite	1	0
Conjonctivite	1	0
Kératite	1	0
Douleur auriculaire	1	0
Douleur oculaire	1	0

Système corporel / Effet indésirable	Pourcentage des patients recevant la lamotrigine (n = 79)	Pourcentage des patients recevant le placebo (n = 90)
Appareil génito-urinaire		
Infections des voies urinaires	3	0
Balanite	2	0
Affection pénienne	2	0

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables peu courants de fréquence $\geq 1\%$ mais $< 2\%$ observés dans les essais cliniques figurent ci-dessous.

Organisme entier : Douleur thoracique, frissons

Appareil cardiovasculaire : Infarctus cérébral, bouffées vasomotrices, palpitations

Appareil digestif : Xérostomie

Appareil locomoteur : Troubles articulaires, myasthénie

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

Métabolisme : Hyperkaliémie, œdème périphérique

Organes des sens : Troubles oculaires

Appareil génito-urinaire : Aménorrhée, dysurie

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Appareil digestif : Œsophagite.

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

Contraceptifs oraux : Après la commercialisation du médicament, des récurrences de crises ont été signalées chez des femmes prenant de la lamotrigine et des contraceptifs hormonaux. Dans certains cas, des concentrations sériques réduites de lamotrigine lors de l'administration concomitante d'un contraceptif hormonal ont été documentées. Dans la plupart des cas, les patientes ont répondu à une augmentation de la dose de lamotrigine ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Instauration du traitement par la lamotrigine chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Contraceptifs oraux](#)).

Organisme entier : Réaction/syndrome d'hypersensibilité*, insuffisance multiviscérale, immunosuppression progressive, fatigue.

* Des cas d'éruptions cutanées ont également été signalés chez des patients présentant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS), connu également sous l'appellation plus courte de *syndrome d'hypersensibilité*. Cette affection est associée à un ensemble variable de symptômes généraux ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/Résistance](#)).

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

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

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

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

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

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

Système immunitaire : Hypogammaglobulinémie*, réactions s'apparentant aux symptômes du lupus, vascularite.

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

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

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

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

Troubles cardiaques : Mycardiopathie de stress, bloc auriculoventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, prolongation du complexe QRS, extrasystoles ventriculaires, prolongation de l'espace PR.

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyponatrémie.

Voies aériennes inférieures : Apnée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransférases (UGT) sont les enzymes responsables du métabolisme de la lamotrigine. Par conséquent, les médicaments qui induisent ou inhibent la glucuroconjugaison peuvent modifier la clairance apparente de la lamotrigine. Les inducteurs puissants ou modérés du CYP3A4, qui sont également connus pour induire les UGT, peuvent également potentialiser le métabolisme de la lamotrigine.

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

Il a été montré que certains médicaments (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) n'ont que peu d'effet (voire aucun) sur la concentration de lamotrigine. On s'attend donc généralement à ce que leur administration avec la lamotrigine n'ait aucune répercussion clinique. La prudence s'impose toutefois chez les patients dont l'épilepsie est particulièrement sensible aux fluctuations de la concentration de lamotrigine.

9.3 Interactions médicament-comportement

Risque de dépendance

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Antiépileptiques

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

Tableau 11 — Résumé des interactions de différents antiépileptiques avec la lamotrigine

Antiépileptique	Concentration plasmatique de l'antiépileptique avec la lamotrigine ¹ en traitement d'appoint	Concentration plasmatique de la lamotrigine avec un antiépileptique en traitement d'appoint ²
Acide valproïque	Diminution ⁵	↑ 200 %
Acide valproïque + phénytoïne et/ou carbamazépine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Carbamazépine (CBZ)	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Époxyde de la carbamazépine ³	Données discordantes	
Felbamate	Non évaluée	Aucun effet significatif
Gabapentine	Non évaluée	Aucun effet significatif
Lacosamide	Non évaluée	Aucun effet significatif
Lévétiracétam	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif

Oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Métabolite monohydroxylé 10-hydroxy-oxcarbazépine	Aucun effet significatif	Non évaluée
Pérampanel	Aucun effet significatif ⁴	Aucun effet significatif
Phénobarbital	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Phénytoïne	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Prégabaline	Aucun effet significatif	Aucun effet significatif
Primidone	Aucun effet significatif	↓ 40 %
Topiramate	Aucun effet significatif ⁴	Aucun effet significatif
Zonisamide	Non évaluée	Aucun effet significatif

¹ D'après les essais cliniques sur le traitement d'appoint et les études auprès de volontaires.

² Les effets nets ont été estimés par comparaison des valeurs moyennes de la clairance obtenues dans les essais sur le traitement d'appoint et les études menées auprès de volontaires.

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

⁴ Faible augmentation qui ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

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

↓ Diminution (induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine).

↑ Augmentation (inhibe la glucuroconjugaison de la lamotrigine).

La lamotrigine n'influe pas sur les concentrations plasmatiques des antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine administrés en concomitance. Par contre, les antiépileptiques (comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la primidone) qui induisent les isoenzymes du cytochrome P450 induisent également les UGT, ce qui par conséquent entraîne une augmentation du métabolisme de la lamotrigine en raison de l'accroissement de sa clairance plasmatique et de la diminution de sa demi-vie d'élimination (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

Acide valproïque

L'acide valproïque réduit la clairance plasmatique de la lamotrigine et prolonge sa demi-vie d'élimination (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Lorsqu'on a administré la lamotrigine à 18 sujets en bonne santé qui prenaient déjà de l'acide valproïque, on a constaté une diminution modérée (de 25 % en moyenne) de la concentration plasmatique minimale de l'acide valproïque à l'état d'équilibre sur une période de 3 semaines, diminution qui s'est stabilisée par la suite. L'ajout de la lamotrigine au schéma thérapeutique n'a toutefois pas influé sur la concentration plasmatique de l'acide valproïque chez les personnes qui prenaient en plus des antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (*voir aussi* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Manifestations cutanées](#)).

Carbamazépine

Des cas d'étourdissements, d'ataxie, de diplopie, de vue brouillée, de nausées et d'autres effets sur le système nerveux central ont été signalés chez des patients ayant pris de la carbamazépine après la mise en route d'un traitement par la lamotrigine sous forme de comprimés.

Felbamate (non disponible au Canada)

Dans le cadre d'une étude croisée menée chez 21 hommes volontaires en santé, l'administration concomitante de felbamate (1200 mg, 2 f.p.j.) et de lamotrigine (100 mg, 2 f.p.j., pendant 10 jours) n'a semblé exercer aucun effet pertinent sur le plan clinique sur les

paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine. De plus, le felbamate n'a eu aucun effet significatif sur l'excrétion urinaire de lamotrigine totale, de lamotrigine non conjuguée et du métabolite N-glucuroconjugué.

Gabapentine

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

Lacosamide

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

Lévétiracétam

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

Oxcarbazépine

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

Pérampanel

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

Prégabaline

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

cette étude, semblaient similaires aux valeurs observées par le passé pour la prégabaline chez des volontaires en santé.

Topiramate

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

Zonisamide (non disponible au Canada)

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

Autres interactions médicamenteuses

Acétaminophène (paracétamol)

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

Aripiprazole

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

Atazanavir/ritonavir

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

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

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

Contraceptifs oraux

- **Effet des contraceptifs oraux sur la lamotrigine**

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

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

Des récurrences de crises ont été signalées après la commercialisation chez des femmes prenant de la lamotrigine et des contraceptifs hormonaux. Des ajustements posologiques seront nécessaires chez la plupart des femmes recevant des contraceptifs oraux (*voir* [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Instauration du traitement par la lamotrigine chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

- **Effet de la lamotrigine sur les contraceptifs oraux**

L'administration concomitante de lamotrigine (300 mg/j) à 16 patientes volontaires recevant un contraceptif oral renfermant 30 mcg d'éthinylœstradiol et 150 mcg de lévonorgestrel n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'éthinylœstradiol. Cependant, l'ASC et la C_{max} du lévonorgestrel ont accusé une diminution moyenne de 19 % et 12 %

respectivement. D'après la mesure des taux de progestérone sérique, il semble qu'aucune des 16 volontaires n'ait ovulé, mais les taux sériques de FSH, de LH et d'œstradiol indiquent que la suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien a quelque peu été perturbée.

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

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

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

Les effets de l'hormonothérapie substitutive ou des autres préparations anticonceptionnelles à base d'hormones sur la pharmacocinétique de la lamotrigine n'ont pas été étudiés, mais on peut présumer qu'ils sont semblables à ceux des contraceptifs oraux. Il peut donc être nécessaire, comme dans le cas des contraceptifs oraux, d'ajuster la posologie ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique, Instauration du traitement par la lamotrigine chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux](#) et [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

Lopinavir/ritonavir

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

Olanzapine

L'ajout d'olanzapine (15 mg, 1 f.p.j.) au traitement par la lamotrigine (200 mg, 1 f.p.j.) chez des hommes volontaires en santé (n = 16) a réduit en moyenne l'ASC et la C_{max} de la lamotrigine de 24 % et de 20 % respectivement, comparativement aux valeurs obtenues chez des hommes

volontaires en santé prenant la lamotrigine seule (n = 12). Cette réduction des concentrations plasmatiques de la lamotrigine ne devrait pas être pertinente sur le plan clinique.

Rifampine

L'administration de rifampine (600 mg/j pendant 5 jours) à 10 patients de sexe masculin participant volontairement à une étude a augmenté significativement (soit d'environ 2 fois) la clairance apparente d'une dose unique de 25 mg de lamotrigine (se soldant par une diminution d'environ 40 % de l'ASC). Dans le cas des patients qui reçoivent de la rifampine et TEVA-LAMOTRIGINE en concomitance, il faut suivre les recommandations concernant l'augmentation posologique de la lamotrigine chez les patients qui reçoivent un antiépileptique inducteur de la glucuroconjugaison de la lamotrigine (sans acide valproïque) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Tableau 1](#)).

Rispéridone

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

Transporteur de cations organiques 2 (OCT 2)

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

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

Médicaments réduisant la conduction cardiaque

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires – Troubles de la conduction cardiaque](#).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

10.2 Pharmacodynamie

Les études *in vitro* montrent qu'en concentrations thérapeutiques pertinentes, la lamotrigine exerce une activité antiarythmique de classe IB. Comme les autres antiarythmiques de classe IB, elle inhibe les canaux sodiques humains voltage-dépendants avec une cinétique d'activation et d'inactivation rapide. Dans une étude poussée sur l'intervalle QT, l'administration de lamotrigine en doses thérapeutiques n'a pas ralenti la conduction ventriculaire (élargissement du complexe QRS) chez des sujets en bonne santé. Toutefois, chez des patients présentant une cardiopathie structurale ou fonctionnelle cliniquement importante, la lamotrigine pourrait potentiellement ralentir la conduction ventriculaire en prolongeant la durée du complexe QRS et induire ainsi une proarythmie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles cardiovasculaires, Troubles de la conduction cardiaque](#)).

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la lamotrigine est linéaire dans l'intervalle posologique de 50 à 400 mg. La lamotrigine est métabolisée par le foie en métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. La pharmacocinétique observée chez les personnes en bonne santé est semblable à celle observée chez les patients (voir le [Tableau 13](#)).

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine chez les adultes en bonne santé

Paramètres pharmacocinétiques	C_{\max} (mg/L) ¹	t_{\max} (h) ²	$t_{1/2}$ (h) ²	$ASC_{0-\infty}$ (mg•h/L) ¹	CL/F (mL/min/kg) ²	Vd/F (L/kg)
-------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	---	----------------------------------	----------------

chez les adultes en bonne santé						
Moyenne pour une dose unique	2,3	2,2	32,8	95,9	0,44	1,07
Moyenne pour des doses multiples	7,1	1,7	25,4	71,0	0,58	1,09

¹ Moyenne calculée à partir des données de plusieurs études.

² Pour une dose de 150 mg (unique ou administrée deux fois par jour).

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

Populations et cas particuliers

- **Enfants :** Chez les enfants, la lamotrigine est rapidement absorbée et la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 6 heures. Le Vd/F moyen de la lamotrigine chez les enfants âgés de 5 à 11 ans (1,3 à 1,4 L/kg) est semblable à celui observé chez les adultes (0,9 à 1,4 L/kg), mais il est plus élevé chez les enfants plus jeunes (1,8 à 2,3 L/kg).

Comme chez les adultes, l'élimination de la lamotrigine chez les enfants a été modifiée par l'administration concomitante d'antiépileptiques. Bien que la clairance plasmatique apparente (CL/F) ait été plus élevée et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) plus courte chez les enfants plus jeunes que chez les enfants plus âgés, la CL/F moyenne a été supérieure et la demi-vie moyenne plus courte chez les enfants de ces deux groupes d'âge que chez les adultes. Les résultats de l'analyse démographique ont démontré que les clairances plasmatiques apparentes estimées chez les patients âgés de 13 à 18 ans étaient semblables à celles notées chez les adultes.

- **Personnes âgées** : Selon les résultats d'une analyse pharmacocinétique, basés sur des essais individuels effectués auprès de patients adultes jeunes ($n = 138$) et âgés ($n = 13$) atteints d'épilepsie, la clairance de la lamotrigine chez les patients âgés n'a pas changé jusqu'au degré de signification clinique. Après l'administration de doses uniques, la clairance apparente a été de 12 % plus faible chez les patients âgés, soit 31 mL/min chez les patients de 70 ans et 35 mL/min chez ceux de 20 ans. Après 48 semaines de traitement, la différence dans la clairance a été de 10 %, soit 37 mL/min chez les patients âgés de 70 ans et 41 mL/min chez les patients âgés de 20 ans. On a également étudié la pharmacocinétique de la lamotrigine chez 12 volontaires âgés en bonne santé qui ont reçu chacun une dose unique de 150 mg par voie orale. La clairance moyenne chez les sujets âgés (0,39 mL/min) se situe dans la fourchette de la clairance moyenne (0,31 à 0,65 mL/min) obtenue au cours des 9 études menées chez de jeunes adultes ayant reçu des doses uniques de 30 à 450 mg ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- **Insuffisance hépatique** : On a mené une étude pharmacocinétique portant sur l'administration d'une dose unique de lamotrigine chez 24 sujets présentant différents degrés d'atteinte hépatique (stade A, atteinte légère, $n = 12$; stade B, atteinte de gravité modérée, $n = 5$; stade C, atteinte grave, $n = 7$) et 12 sujets en bonne santé qui constituaient le groupe témoin. Chez les patients présentant une atteinte hépatique modérée ou grave, les valeurs moyennes de l'ASC et de la demi-vie plasmatique étaient respectivement 2 et 3 fois plus élevées que celles notées chez le groupe témoin, la clairance diminuant de manière proportionnelle. Dans le groupe de patients présentant une atteinte hépatique légère, on a noté, même s'il n'y avait pas de différence statistique entre les valeurs moyennes de ce groupe et celles du groupe témoin, qu'un sous-groupe de 1 à 4 patients (selon le paramètre pharmacocinétique examiné) affichait des valeurs individuelles anormales, correspondant à celles du groupe de patients présentant une atteinte hépatique modérée ([voir 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Maladie de Gilbert** : La maladie de Gilbert (hyperbilirubinémie non conjuguée idiopathique) ne semble pas influencer sur le profil pharmacocinétique de la lamotrigine.

- **Insuffisance rénale** : On a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique de lamotrigine (100 mg) administrée par voie orale à 12 sujets présentant une insuffisance rénale chronique (clairance moyenne de la créatinine de 13 mL/min) qui ne prenaient pas d'autres antiépileptiques. Dans cet essai, la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée a été prolongée (de 63 % en moyenne) comparativement à celle relevée chez des sujets ayant une fonction rénale normale ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Atteinte rénale](#) et [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).
- **Hémodialyse** : On a comparé les données recueillies chez six sujets hémodialysés à celles obtenues chez des sujets ayant une fonction rénale normale et on a constaté que la demi-vie d'élimination de la lamotrigine sous sa forme inchangée double entre les dialyses, et diminue de moitié durant la dialyse.

Antiépileptiques administrés en concomitance

Chez les personnes épileptiques, l'administration de la lamotrigine en concomitance avec un antiépileptique qui induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine (phénytoïne, carbamazépine, primidone ou phénobarbital) réduit la demi-vie moyenne de la lamotrigine à 13 heures ; l'administration de la lamotrigine avec de l'acide valproïque prolonge la demi-vie et réduit la clairance de la lamotrigine de façon considérable. Enfin, lorsqu'on administre la lamotrigine à la fois avec de l'acide valproïque et un antiépileptique qui induit la glucuroconjugaison de la lamotrigine, la demi-vie de la lamotrigine peut être prolongée jusqu'à 27 heures environ. Les valeurs des principaux paramètres pharmacocinétiques de la lamotrigine chez les adultes épileptiques et les volontaires en bonne santé sont présentées dans le [Tableau 13](#). Chez les enfants épileptiques, ces valeurs sont présentées dans le [Tableau 14](#).

Tableau 13 — Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des adultes souffrant d'épilepsie et des volontaires en bonne santé

Doses de lamotrigine administrées		Jeunes volontaires en bonne santé		Adultes souffrant d'épilepsie		
		Lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque ²	Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine	Lamotrigine + acide valproïque	Lamotrigine + antiépileptiques inducteurs de la glucuroconjugaison de la lamotrigine + acide valproïque
t_{max} (h)	Dose unique	2,2 (0,25-12,0) ¹	1,8 (1,0-4,0)	2,3 (0,5-5,0)	4,8 (1,8-8,4)	3,8 (1,0-10,0)
	Doses multiples	1,7 (0,5-4,0)	1,9 (0,5-3,5)	2,0 (0,75-5,93)	N.D.	N.D.
	Dose unique	32,8	48,3	14,4	58,8	27,2

t_{1/2}		(14,0-103,0)	(31,5-88,6)	(6,4-30,4)	(30,5-88,8)	(11,2-51,6)
	Doses multiples	25,4 (11,6-61,6)	70,3 (41,9-113,5)	12,6 (7,5-23,1)	N.D.	N.D.
Clairance plasmatique (mL/min/kg)	Dose unique	0,44 (0,12-1,10)	0,30 (0,14-0,42)	1,10 (0,51-2,22)	0,28 (0,16-0,40)	0,53 (0,27-1,04)
	Doses multiples	0,58 (0,25-1,15)	0,18 (0,12-0,33)	1,21 (0,66-1,82)	N.D.	N.D.

N.D. = Non déterminé

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

Tableau 14 — Moyennes des paramètres pharmacocinétiques chez des enfants souffrant d'épilepsie

Population d'enfants à l'étude	Nombre de sujets	t _{max} (h)	t _½ (h)	CL/F (mL/min/kg)
Âge : 10 mois à 5,3 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	10	3,0 (1,0-5,9)	7,7 (5,7-11,4)	3,62 (2,44-5,28)
Patients prenant des antiépileptiques n'ayant aucun effet connu sur les enzymes métabolisant le médicament	7	5,2 (2,9-6,1)	19,0 (12,9-27,1)	1,2 (0,75-2,42)
Patients prenant de l'acide valproïque seulement*	8	2,9 (1,0-6,0)	44,9 (29,5-52,5)	0,47 (0,23-0,77)
Enfants âgés de 5 à 11 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	7	1,6 (1,0-3,0)	7,0 (3,8-9,8)	2,54 (1,35-5,58)
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine avec de l'acide valproïque	8	3,3 (1,0-6,4)	19,1 (7,0-31,2)	0,89 (0,39-1,93)
Patients prenant de l'acide valproïque seulement*	3	4,5 (3,0-6,0)	55,4 (24,3-73,7)	0,31 (0,20-0,54)
Enfants âgés de 13 à 18 ans				
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine	11	†	†	1,3
Patients prenant des antiépileptiques qui induisent la glucuroconjugaison de la lamotrigine avec de l'acide valproïque	8	†	†	0,5
Patients prenant de l'acide valproïque seulement	4	†	†	0,3

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

† Paramètre non estimé.

L'oxcarbazépine, la gabapentine, le lacosamide, le lévétiracétam, le pérampandol, la prégabaline, le felbamate, le zonisamide et le topiramate n'ont pas influé sur les concentrations plasmatiques de lamotrigine ([voir 9.4 Interactions médicament-médicament, Antiépileptiques](#)).

Autres interactions médicamenteuses : L'administration chronique d'acétaminophène diminue légèrement la demi-vie de la lamotrigine (administrée en dose unique) et en augmente la clairance. Les contraceptifs oraux et la rifampine augmentent également la clairance apparente de la lamotrigine ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'administration concomitante d'olanzapine n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de la lamotrigine ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune directive particulière de manipulation ne s'applique à ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

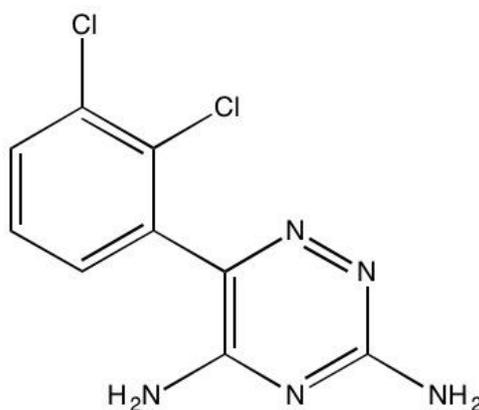
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Lamotrigine

Dénomination systématique : 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophényl)-1,2,4-triazine [USAN]

Formule de structure :



Formule moléculaire : C₉H₇Cl₂N₅

Masse moléculaire : 256,09 g/mol

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Résultats d'étude

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

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

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

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de lamotrigine de 150 mg – TEVA-LAMOTRIGINE (Teva Canada Limitée) et

^{Pr}LAMICTAL (GlaxoSmithKline Inc., Canada) — mesurés lors d’une étude de biodisponibilité comparative croisée comprenant deux traitements et deux périodes, menée chez 40 adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose orale unique des médicaments en condition de jeûne. Les données de biodisponibilité comparative du tableau ci-dessous proviennent des 39 sujets qui ont été inclus dans l’analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lamotrigine (1 x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	67 593,4 69 529,0 (26,2)	65 025,1 66 899,0 (25,7)	104,0	101,5 – 106,4
ASC _i (ng·h/mL)	93 341,7 105 499,6 (66,2)	88 751,6 99 995,7 (63,1)	105,2	102,6 – 107,8
C _{max} (ng/mL)	2144,2 2170,3 (15,9)	2040,8 2064,3 (15,4)	105,1	101,4 – 108,8
t _{max} ³ (h)	1,7 (71,7)	1,7 (61,3)		
t _{1/2} ³ (h)	41,7 (65,2)	39,1 (64,1)		

¹ Comprimés TEVA-LAMOTRIGINE (lamotrigine) de 150 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés LAMICTAL (lamotrigine) de 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de lamotrigine de 150 mg – TEVA-LAMOTRIGINE (Teva Canada Limitée) et ^PrLAMICTAL (GlaxoSmithKline Inc., Canada) — mesurés lors d’une étude de biodisponibilité comparative croisée comprenant deux traitements et deux périodes, menée chez 40 adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose orale unique des médicaments non en condition de jeûne. Les données de biodisponibilité comparative du tableau ci-dessous proviennent des 34 sujets qui ont été inclus dans l’analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Lamotrigine (1 x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	72 424,7 74 224,0 (21,7)	67 590,5 69 500,0 (23,8)	107,2	104,2 – 110,2
ASC _i (ng·h/mL)	99 669,3 107 014,0 (42,7)	93 633,2 101 469,1 (44,7)	106,4	102,3 – 111,0
C _{max} (ng/mL)	1948,8 1978,0 (18,4)	1904,1 1927,8 (16,2)	102,3	99,2 – 105,6
t _{max} ³ (h)	3,7 (27,3)	3,6 (35,6)		
t _{1/2} ³ (h)	38,3 (46,6)	39,9 (38,6)		

¹ Comprimés TEVA-LAMOTRIGINE (lamotrigine) de 150 mg (Teva Canada Limitée).

² Comprimés LAMICTAL (lamotrigine) de 150 mg (GlaxoSmithKline Inc., Canada).

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n’est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Études in vivo

Dans les études *in vivo* menées sur des modèles animaux, la lamotrigine possède un profil antiépileptique, d'où son utilité dans le traitement des crises partielles et des crises tonico-cloniques généralisées. La lamotrigine s'est révélée efficace lors du test d'électrochoc maximal (MES), du test de la dose maximale de pentylènetétrazol, du test de décharge épileptique après une stimulation électrique (EEAD) ou visuelle (VEAD). Chez la souris et le rat, la durée d'action de la lamotrigine est supérieure à celle de la phénytoïne, de la carbamazépine, du diazépam et du valproate. La puissance de la lamotrigine est similaire à celle de la phénytoïne (souris), du phénobarbital (rat), de la carbamazépine (rat) et du diazépam (souris) (voir [Tableau 15](#)).

Tableau 15 — Puissance et durée d'action de la lamotrigine à la suite de crises induites par un électrochoc maximal

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

Lors d'études à dose unique chez la souris et le rat, les DE₅₀ de la lamotrigine administrée par voie orale étaient comprises entre 1,9 et 3,8 mg/kg. Les signes de toxicité sur le SNC ne se sont produits que lorsque plusieurs DE₅₀ de lamotrigine ont été atteintes ; ceux-ci consistaient en une ataxie et des tremblements (à 140 mg/kg) et en des convulsions (à 300 mg/kg chez la souris et à 675 mg/kg chez le rat). Lors d'études à doses multiples menées chez la souris et le rat, les DE₅₀ de cet anticonvulsivant étaient les mêmes. Chez la souris, la lamotrigine a été bien tolérée lorsqu'elle était administrée à raison de doses chroniques pouvant atteindre 30 mg/kg/jour. Chez le rat, les convulsions possiblement liées à l'administration du médicament ont rarement été observées (maximum de 1 animal par groupe de doses comprenant 46 à 49 animaux) et ne sont survenues qu'à la semaine 24 de l'administration chronique de 15 mg/kg/jour par voie orale.

Pharmacocinétique préclinique

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

du médicament dans le rein, à sa liaison avec la mélanine, à la vidange gastrique et aux effets cardiaques d'importance clinique.

Études *in vitro*

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

Toxicologie générale

- **Toxicité aiguë** Les valeurs des doses uniques mortelles ont été calculées chez des souris et des rats mâles et femelles ayant reçu la lamotrigine par voies orale et intraveineuse. Le [Tableau 16](#) illustre les valeurs calculées de la DL₅₀.

Tableau 16 – Études de toxicité aiguë

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

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

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

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

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

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

Lors d'études de toxicité chronique orale, des souris ont reçu des doses quotidiennes de lamotrigine pouvant atteindre 60 mg/kg pendant 90 jours. Des rats ont reçu des doses de lamotrigine pouvant atteindre 30 mg/kg/jour pendant 90 jours, 25 mg/kg/jour pendant 6 mois, et jusqu'à 15 mg/kg/jour pendant une année. Le seul effet observé chez la souris était une augmentation du poids du contenu de l'estomac, laquelle était probablement due à un retard de la vidange gastrique (30 et 60 mg/kg/jour). Chez le rat, les effets les plus importants liés au médicament étaient les modifications histopathologiques rénales, lesquelles ont été observées à toutes les doses ; les autres effets constatés étaient similaires à ceux qui ont été documentés lors des études de toxicité subaiguë et subchronique menées chez le rat. Les principales manifestations liées au médicament chez le rat ont été des modifications rénales histopathologiques, observées à toutes les doses administrées ; les autres effets constatés ont été semblables à ceux qui ont été documentés lors des études de toxicité subaiguë et subchronique menées chez le rat. On a aussi effectué des évaluations chez d'autres espèces, notamment à l'examen au microscope optique de coupes rénales provenant d'animaux à qui on avait administré de la lamotrigine ; on a également effectué des études *in vitro* sur la fixation de la lamotrigine radiomarquée par le cortex rénal. Ces études n'ont permis de démontrer des effets rénaux que chez les rats mâles, effets qui consistaient en une exacerbation de la modification spontanée des gouttelettes hyalines liée à l'épuration de la globuline α_{2u} dans les tubes proximaux. La globuline α_{2u} est une protéine spécifique synthétisée par le foie du rat mâle seulement. Les gouttelettes hyalines sont des lysosomes secondaires qui contiennent de la globuline α_{2u} . La lamotrigine s'accumule elle aussi dans l'épithélium des tubes proximaux, sous forme d'inclusions rectilignes et cristallines contenant vraisemblablement aussi de la globuline α_{2u} . L'accumulation cellulaire, proportionnelle à la durée de l'administration et à la dose administrée, entraîne une dégénérescence de la cellule, suivie d'une éventuelle régénération. Ces changements sont compatibles avec ceux qui sont associés à la « néphropathie des hydrocarbures légers », une affection spécifique du rat mâle réversible à l'arrêt du traitement et dont on ne trouve pas d'équivalent chez l'humain.

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

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

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

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

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

Dans le cadre d'une autre étude, on a administré des doses quotidiennes de 5, de 10 et de 20 mg/kg de lamotrigine par voie orale à des rates avant et durant la période d'accouplement,

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de LAMICTAL® (comprimés de 25 mg, 100 mg et 150 mg et comprimés dispersables de 2 mg et 5 mg), N° de contrôle de la présentation : 280095, GlaxoSmithKline Inc. (7 mars 2024).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrTEVA-LAMOTRIGINE

Comprimés de lamotrigine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-LAMOTRIGINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-LAMOTRIGINE**.

Mises en garde et précautions importantes

Éruptions cutanées graves

Certaines personnes ont eu de graves réactions cutanées pendant le traitement par la lamotrigine et ont dû se rendre à l'hôpital. Le risque de réaction cutanée grave est plus élevé si vous :

- prenez plus de comprimés que vous en a prescrit le médecin ;
- prenez de l'acide valproïque ;
- avez des antécédents d'allergie ou d'éruption cutanée à d'autres médicaments employés pour traiter l'épilepsie.

Les réactions cutanées graves peuvent se manifester par les symptômes suivants :

- ampoules ou desquamation pouvant se manifester autours des yeux, des lèvres, de la bouche ou des organes génitaux ;
- enflure du visage et/ou de la langue ;
- enflure des ganglions lymphatiques ;
- urticaire ;
- fièvre.

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

À quoi **TEVA-LAMOTRIGINE** sert-il ?

TEVA-LAMOTRIGINE est utilisé pour maîtriser l'épilepsie chez les adultes et les enfants (d'au moins 9 kg). Veuillez suivre attentivement les recommandations de votre médecin.

Comment **TEVA-LAMOTRIGINE** agit-il ?

TEVA-LAMOTRIGINE agit en empêchant le cerveau de libérer certaines substances chimiques que l'on croit être à l'origine des crises épileptiques. Cette action aide à maîtriser la maladie.

Quels sont les ingrédients de **TEVA-LAMOTRIGINE** ?

Ingrédient médicamenteux : Lamotrigine

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, lactose monohydraté (impalpable), glycolate d'amidon sodique, povidone, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
De plus, les comprimés de 100 mg (de couleur pêche) contiennent aussi du colorant AD&C jaune n°6 sur substrat (20 % à 24 %) et les comprimés de 150 mg (de couleur crème) renferment également de l'oxyde ferrique jaune.

TEVA-LAMOTRIGINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 25 mg, 100 mg et 150 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-LAMOTRIGINE si :

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

Avant de prendre TEVA-LAMOTRIGINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra, d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si votre enfant ou vous-même :

- prenez d'autres antiépileptiques ;
- prenez déjà de la lamotrigine ou en avez déjà pris et avez dû arrêter d'en prendre ;
- avez déjà eu une éruption cutanée lors d'un traitement antérieur par la lamotrigine ou par tout autre antiépileptique ;
- avez déjà eu une méningite ;
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. La prise de TEVA-LAMOTRIGINE durant la grossesse peut causer des malformations congénitales.
- allaitez. TEVA-LAMOTRIGINE passe dans le lait maternel et peut causer des effets indésirables chez le bébé nourri au sein.
- prenez des contraceptifs oraux (la « pilule ») ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes ;
- souffrez d'une maladie rénale, hépatique ou cardiaque ;
- avez des antécédents familiaux de mort subite ou souffrez d'une affection appelée syndrome de Brugada (une maladie génétique touchant le cœur) ou d'un autre problème cardiaque (y compris un trouble du rythme) ;
- consommez de l'alcool régulièrement ;
- avez ou avez eu des infections à répétition.

Autres mises en garde pertinentes

Interruption du traitement : NE METTEZ PAS soudainement fin à votre traitement par TEVA-LAMOTRIGINE sans en parler d'abord avec votre professionnel de la santé. En effet, si vous arrêtez le traitement d'un seul coup, vos crises d'épilepsie pourraient augmenter. L'interruption du traitement doit être un processus graduel dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.

Grossesse : TEVA-LAMOTRIGINE peut être nocif pour le bébé à naître. Ne prenez TEVA-LAMOTRIGINE durant la grossesse que si vous avez discuté des risques avec votre médecin et êtes convenus que vous deviez le faire. Si vous devenez enceinte pendant la prise de TEVA-LAMOTRIGINE, demandez à votre professionnel de la santé s'il recommande de vous inscrire au Registre nord-américain des grossesses chez les femmes qui prennent des antiépileptiques (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*). Vous pouvez vous y inscrire en composant le 1-888-233-2334. L'objectif de ce registre est de recueillir des informations sur l'innocuité des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. Des renseignements à propos de ce registre sont également disponibles au www.aedpregnancyregistry.org.

Idées et comportements suicidaires : Si jamais vous avez envie de vous faire du mal ou de vous tuer, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé ou rendez-vous **tout de suite** à l'hôpital. Il peut être utile de dire

à un parent ou à un ami proche comment vous vous sentez et de lui demander de vous prévenir s'il remarque des changements dans votre comportement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : Les patients dont l'épilepsie n'est pas maîtrisée ne doivent pas conduire ni faire fonctionner de machines. En effet, TEVA-LAMOTRIGINE peut causer des étourdissements, de la somnolence, des troubles de la coordination et/ou embrouiller la vue. Par conséquent, vous devez éviter d'effectuer des tâches qui requièrent une attention particulière jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à TEVA-LAMOTRIGINE.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-LAMOTRIGINE :

- Autres médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme l'acide valproïque (valproate), la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou la primidone.
- La rispéridone, agent utilisé pour le traitement des troubles psychiatriques (p. ex. schizophrénie, trouble bipolaire).
- La rifampine, antibiotique utilisé pour traiter les infections bactériennes.
- Le procaïnamide, médicament employé pour traiter les troubles du rythme cardiaque.
- La metformine, agent utilisé dans le traitement du diabète.
- Les associations lopinavir/ritonavir ou atazanavir/ritonavir, que l'on utilise pour le traitement du VIH/SIDA.
- Les contraceptifs oraux ou les autres produits hormonaux destinés aux femmes.
- L'acétaminophène (avec lequel de rares cas de crises épileptiques ont été signalés).
- Tout médicament qui agit sur le rythme cardiaque.
- Le zonisamide (**non offert au Canada**), médicament servant au traitement de l'épilepsie et de la maladie de Parkinson.

Vous devez consulter votre médecin avant de commencer ou de cesser de prendre des contraceptifs oraux ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes.

Si vous observez des changements dans vos règles (p. ex. saignements intermenstruels), pendant la prise de TEVA-LAMOTRIGINE et de contraceptifs oraux ou d'autres produits hormonaux destinés aux femmes, informez-en votre médecin sitôt que possible.

TEVA-LAMOTRIGINE peut perturber certaines épreuves de laboratoire visant à déceler la présence d'autres médicaments. Si vous devez subir des examens de laboratoire, informez votre professionnel de la santé que vous prenez TEVA-LAMOTRIGINE.

Utilisation de TEVA-LAMOTRIGINE

- Prenez TEVA-LAMOTRIGINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- N'interrompez pas le traitement soudainement, car cela pourrait augmenter le nombre de crises et leur gravité.
- Il est important que vous respectiez vos rendez-vous de suivi médical.
- TEVA-LAMOTRIGINE peut être pris avec ou sans aliments.
- Avalez les comprimés entiers, SANS les mâcher ni les écraser.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé décidera de la dose de TEVA-LAMOTRIGINE qui vous convient le mieux. Dépendamment de votre réponse au médicament, il pourrait soit augmenter votre dose, soit la diminuer. Suivez ses instructions attentivement. Ne modifiez pas votre dose vous-même, sauf si votre professionnel de la santé vous en donne la consigne.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-LAMOTRIGINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Effets secondaires possibles de TEVA-LAMOTRIGINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-LAMOTRIGINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Vision double, vue brouillée
- Maux de tête
- Tremblements, troubles de la coordination
- Étourdissements
- Nausées, vomissements, gêne gastrique
- Douleur à la poitrine
- Douleur cervicale (au cou), abdominale ou articulaire
- Sensation de faiblesse ou de fatigue
- Somnolence
- Troubles du sommeil (insomnie)
- Congestion nasale
- Éruptions cutanées
- Agressivité, agitation ou irritabilité
- Anxiété
- Cauchemars

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Éruptions ou rougeurs cutanées		√	
FRÉQUENT			
Aggravation des crises épileptiques : Augmentation de la fréquence des crises chez les personnes atteintes d'épilepsie			√
RARE			
Méningite aseptique (inflammation de la			

membrane protectrice du cerveau) : Fièvre, nausées, vomissements, maux de tête soudain ou raideur de la nuque, extrême sensibilité à la lumière vive			√
Choréo-athétose (sorte de trouble du mouvement) : Mouvements musculaires anormaux incontrôlables pouvant toucher le visage, les yeux, le nez, la bouche ou la langue, le cou, le tronc, les bras ou les jambes.	√		
Conjonctivite (infection oculaire) : Rougeur et démangeaison oculaires avec écoulement, enflure et formation de croûtes sur les paupières		√	
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, ampoules et desquamation pouvant se manifester dans ou autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales, puis se propager à d'autres régions du corps.			√
Érythème polymorphe (réaction allergique cutanée) : Taches surélevées rouges ou pourpres sur la peau (au centre desquelles une cloque ou une croûte peuvent se former) ; possibilité d'enflure des lèvres, de démangeaisons ou de sensation de brûlure légères			√
TRÈS RARE			
Problèmes sanguins : Sensation de grande fatigue, fréquence cardiaque élevée, essoufflement, faiblesse musculaire		√	
Lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH) (affection grave causant une hyperactivité du système immunitaire et pouvant entraîner la mort) : Température élevée (fièvre), éruptions cutanées, trouble de la locomotion ou de la vue, grossissement du foie et/ou de la rate avec douleur et/ou sensibilité dans la partie supérieure de l'estomac, jaunissement de la peau et/ou du blanc des yeux, enflure des ganglions du cou, des aisselles et/ou de l'aîne, saignement et/ou ecchymoses (bleus) survenant plus facilement, teint pâle, sensation inhabituelle de fatigue			√
Hallucinations (perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas)		√	
Problèmes rénaux : Inflammation des reins ressentie comme une douleur dans le bas du dos et/ou lors de la miction (néphrite tubulo-interstitielle) ; peut être accompagnée d'une inflammation de l'œil (uvéïte) causant de la douleur et/ou des problèmes visuels.		√	
Problèmes hépatiques (foie) : Jaunissement de la peau et du blanc des		√	

yeux, douleur ou enflure dans la partie supérieure droite de l'abdomen, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexplicée			
Lymphadénopathie (enflure des ganglions lymphatiques) : Enflure du visage ou des ganglions du cou, des aisselles ou de l'aîne		v	
Trouble de la coagulation sanguine grave (avec formation de petits caillots sanguins dans tout l'organisme) : Saignements inattendus ou prolongés, notamment au niveau des gencives ou du nez, enflure avec rougeur ou douleur dans la région touchée, ecchymoses (bleus), présence de sang dans l'urine			v
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS) (réaction cutanée grave et potentiellement mortelle, pouvant toucher un seul organe ou plusieurs) : Fièvre, éruptions cutanées graves, peau qui pèle, enflure des ganglions lymphatiques, symptômes pseudo-grippaux, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, émission d'urine moins fréquente et moins abondante			v
Insuffisance multiviscérale (défaillance simultanée de plusieurs organes tels que poumons, reins et cœur, susceptible d'entraîner la mort) : Nausées ou vomissements, réduction de la production d'urine, enflure des chevilles et des pieds, douleur à la poitrine, difficulté à respirer (au repos comme à l'effort), crises épileptiques			v
Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine couleur thé (rouge-brun)			v
Idées suicidaires ou idées d'automutilation		v	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

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

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

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

Conservation

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-LAMOTRIGINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9

Dernière révision : 5 septembre 2024