

**Renseignements importants approuvés par Santé Canada concernant l'innocuité des comprimés
LAMICTAL® (lamotrigine)**

Le 1 août 2006

À l'intention des professionnels de la santé

Objet : Lien entre LAMICTAL® (lamotrigine) et un risque accru de fissure labiopalatine non syndromique

À l'issue de discussions avec Santé Canada, GlaxoSmithKline Inc. (GSK) désire vous communiquer de nouveaux renseignements importants au sujet de l'innocuité de l'antiépileptique LAMICTAL® (lamotrigine).

- Selon des données récentes tirées du North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry, il semble y avoir un lien entre LAMICTAL® (lamotrigine) et un risque accru de fissure labiopalatine non syndromique comparativement à la population de référence utilisée dans le registre (*Active Malformations Surveillance Program* du Brigham and Women's Hospital de Boston, aux États-Unis)¹. Les données du registre récemment publiées font état de trois cas de fissure palatine isolée non syndromique et de deux cas de fissure labiale isolée non syndromique sans atteinte du palais chez les nouveau-nés de 564 femmes exposées à la lamotrigine en monothérapie durant le premier trimestre de grossesse, ce qui représente un taux de 8,9 pour 1000 comparativement à 0,37 pour 1000 dans la population de référence utilisée dans ce registre.
- La prévalence des fissures labiopalatines observée dans le registre NAAED est également plus élevée que la prévalence de fissures labiopalatines non syndromiques généralement mentionnée dans la littérature, y compris les études des États-Unis, de l'Australie et d'Europe. Quoique les études puissent présenter des écarts attribuables aux variations géographiques et aux méthodes de comptabilisation des cas, le taux signalé varie de 0,50 à 2,16 pour 1000³⁻¹⁷.
- Pour mieux évaluer le risque, des données provenant d'autres registres de grossesses ont été analysées, représentant près de 2200 autres cas d'exposition à la lamotrigine en monothérapie au premier trimestre de grossesse, et quatre (4) autres cas de fissure labiopalatine non syndromique ont été recensés. Les données de suivi seront fournies par la filière appropriée dès qu'elles seront disponibles.
- Nous rappelons aux professionnels de la santé d'informer leurs patientes qu'elles doivent prévenir leur médecin si elles tombent enceintes ou si elles ont l'intention de tomber enceintes pendant le traitement.

Des données récentes du North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry font état de trois cas de fissure palatine isolée non syndromique et de deux cas de fissure labiale isolée non syndromique sans atteinte du palais chez les nouveau-nés de 564 femmes exposées à la lamotrigine en

monothérapie durant le premier trimestre de grossesse, ce qui représente un taux de 8,9 pour 1000². Ce taux se compare à une prévalence de 0,37 pour 1000 observée dans la population générale du Brigham and Women's Hospital (BWH) Surveillance Program (risque relatif chez les patientes sous lamotrigine vs la population générale du BWH de 24; IC à 95 %, 10,0-57,4). Les données du NAAED ne montrent pas d'augmentation du risque global de malformations congénitales importantes associées à la lamotrigine (15/564 = 2,7 % ou 27 pour 1000).

Données provenant d'autres registres de grossesses

Nous sommes actuellement en train d'évaluer les données d'autres registres de grossesses afin d'obtenir un tableau plus complet. Compte tenu de l'hétérogénéité des méthodes de collecte de données des divers registres et de la diversité des facteurs qui peuvent influencer sur le risque de fissures labiopalatines, notamment la génétique, il reste encore à déterminer la méthode optimale d'analyse de toutes les données. Les données de suivi seront fournies par la filière appropriée dès qu'elles seront disponibles.

Mises à jour des renseignements thérapeutiques

GSK discute actuellement avec les organismes de réglementation de différents pays de ces nouvelles données et d'autres renseignements pertinents, y compris l'issue de plus de 2000 grossesses inscrites dans différents registres de grossesses, afin de mieux en comprendre la signification. Au besoin, GSK modifiera les renseignements thérapeutiques ainsi que l'information destinée aux patients selon les conclusions tirées de ces discussions. Tel que mentionné actuellement dans la monographie de produit, il convient de recommander aux patientes de prévenir leur médecin si elles tombent enceintes ou si elles ont l'intention de tomber enceintes pendant le traitement. Même si l'épilepsie non maîtrisée chez la femme enceinte peut être préjudiciable pour elle-même et pour l'enfant qu'elle porte, LAMICTAL[®] ne doit être utilisé durant la grossesse que dans les cas où les avantages potentiels l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Pour faciliter la surveillance foetale chez les femmes enceintes exposées à la lamotrigine, les médecins sont invités à inscrire leurs patientes, **avant que les résultats chez le fœtus (échographie, résultats d'amniocentèse, naissance, p. ex). ne soient connus**, au Registre des grossesses chez les femmes recevant la lamotrigine en composant le numéro 1 800 336-2176 (sans frais). Par ailleurs, les patientes peuvent s'inscrire elles-mêmes au registre de grossesses du NAAED en composant le 1 888 233-2334 (sans frais).

GSK continue de collaborer étroitement avec Santé Canada pour vérifier les rapports d'effets indésirables et assurer l'accessibilité des données les plus à jour concernant l'emploi de la lamotrigine.

La gestion des effets indésirables liés à un produit de santé commercialisé dépend de leur déclaration par les professionnels de la santé et les consommateurs. Les taux de déclaration calculés à partir des effets indésirables signalés de façon spontanée après commercialisation des produits de santé sous-estiment généralement les risques associés aux traitements par ces produits de santé. Tout cas de fissure de la lèvre et/ou du palais ou tout autre effet indésirable grave ou imprévu chez les patients recevant LAMICTAL[®] doit être signalé à GSK ou à Santé Canada, aux adresses suivantes :

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road North
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
Tél. : 1 800 387-7374

Tout effet indésirable présumé peut aussi être déclaré au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)

Direction des produits de santé commercialisés

SANTÉ CANADA

Indice de l'adresse : 0701C

OTTAWA (Ontario) K1A 0K9

Tél. : (613) 957-0337 ou téléc. : (613) 957-0335

Pour déclarer un effet indésirable, les consommateurs et les professionnels de la santé peuvent composer sans frais :

Tél. : 1 866 234-2345

Téléc. : 1 866 678-6789

cadrmpp@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le [Formulaire de notification des EI](#) et les [Lignes directrices concernant les EI](#) sur le site Web de Santé Canada ou dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*.

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/ar-ei_form_f.html

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/guide/ar-ei_guide-ldir_f.html

Pour d'autres renseignements reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada au :

Bureau de cardiologie, allergologie et des sciences neurologiques (BCASN)

BCANS_Enquiries@hs-sc.gc.ca

Tél. : (613) 941-1499

Téléc. : (613) 941-1668

Votre engagement, en tant que professionnel, à déclarer les effets indésirables d'origine médicamenteuse est important pour la protection du bien-être de vos patients, car vous contribuez au dépistage précoce des effets indésirables et à l'utilisation éclairée des médicaments.

Les professionnels de la santé peuvent soumettre leurs questions au service de l'Information médicale de GlaxoSmithKline par l'entremise du Service à la clientèle au 1 800 387-7374.

Veillez accepter nos salutations distinguées.



D^r John A. Dillon, MB, BCh, MFPM
Vice-président, Division médicale canadienne
et chef de la direction médicale
GlaxoSmithKline Inc.

Références

1. Nelson K., Holmes L.B. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *New England J Medicine* 320:19-23, 1989.
2. Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ *et al.* Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (résumé). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76(5)318.
3. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genetics*. 1998; 75: 126-37.
4. Das S, Runnels R Jr, Smith J *et al.* Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. *South Med J*. 1995; 88: 437-42
5. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR *et al.* Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-92. *Am J Med Genetics*. 1998; 79: 42-47.
6. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, *et al.* Prevalence of non-syndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genetics*. 2005; 134(A): 368-72.
7. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations. Associations with maternal and infant characteristics in Washington state. *Birth Defects Research (A)*. 2003; 67: 637-42.
8. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1991; 28: 373-77.
9. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate or both in Victoria, Australia from 1983-2000. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2004; 41: 185-94.
10. Christensen K. The 20th century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1999; 36: 96-104.
11. Bille C, Skytthe A, Vach W *et al.* Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2005; 16: 311-16.
12. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2003; 40(6): 624-8.
13. Becker M, Svensson H, Kallen B. Birth weight, body length, and cranial circumference in newborns with cleft lip or palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1998; 35: 255-61.
14. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofacial Genetics Developmental Biology*. 1996; 16: 234-41.
15. Stoll C, Alembik Y, Dott B *et al.* Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2000; 37: 41-47.
16. Teconi R, Clementi M, Turolla L. Theoretical recurrence risks for cleft lip derived from a population of consecutive newborns. *J Med Genetics*. 1988; 25: 243-46.
17. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT *et al.* Cleft lip and palate versus lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 448-53.