

A G E N C E

FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES

PRODUITS DE SANTE

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION

2 6 JUIL. 1999

LAMICTAL 50 mg. comprimé dispersibleLAMICTAL 200 mg. comprimé dispersibleboîtes de 30

Laboratoire GLAXO WELLCOME

lamotrigine

Liste I

Date de l'AMM : 31 juillet 1996, modifiée le 15 décembre 1997

Caractéristiques de la demande : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

**I - CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE****Principe actif:**

Lamotrigine.

Originalité:

Ces dosages à 50 et à 200 mg sont des compléments de gamme, qui permettent une meilleure adaptation des posologies, une diminution du nombre de prises journalières et de comprimés par prise.

Propriétés pharmacodynamiques

Les résultats d'études pharmacologiques suggèrent que la lamotrigine agit au niveau des canaux sodium voltage-dépendants en stabilisant les membranes neuronales et inhibe la libération des neuromédiateurs excitateurs, principalement le glutamate, dont le rôle est important dans la genèse des crises d'épilepsie.

Cet anti-convulsivant présente un profil similaire au phénobarbital, à la phénytoïne ou à la carbamazépine.

Pharmacocinétique

La lamotrigine est rapidement et complètement absorbée au niveau gastro-intestinal. L'élimination du produit se fait principalement par voie urinaire.

En termes d'interférences médicamenteuses, les antiépileptiques inducteurs enzymatiques accélèrent l'élimination de la lamotrigine et en diminuent les concentrations plasmatiques.

A l'inverse, la demi-vie de la lamotrigine spontanément longue de 29 heures peut s'allonger à 70 heures en cas d'association avec le valproate de sodium.

Indications thérapeutiques

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans Traitement des épilepsies réfractaires : - crises partielles simples et complexes, - crises généralisées,

en complément d'un autre traitement antiépileptique ou en monothérapie après échec d'un traitement antérieur.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans

Traitement des formes sévères des épilepsies généralisées, y compris le syndrome de Lennox-Gastaut, réfractaires aux thérapeutiques antiépileptiques habituelles et en complément d'un traitement antiépileptique antérieur.

Posologie et mode d'administration

A dissoudre dans de l'eau.

Il est également possible de mâcher le comprimé ou de l'avaler avec un peu d'eau. Cependant, chez l'enfant de moins de 6 ans, le comprimé est à dissoudre dans l'eau en raison du risque de fausse-route.

Dans tous les cas, la posologie initiale recommandée ne devra pas être dépassée et l'augmentation progressive de la posologie devra être respectée, en raison du risque d'éruption cutanée.

Adultes et enfants de plus de 12 ans

En complément d'un traitement anticomitial antérieur

A) Chez les patients ne recevant pas de valproate de sodium

- **En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone**

- Posologie initiale de lamotrigine

Elle est de :

- 50 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,
- 100 mg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes ;
- Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 200 à 500 mg par jour en deux prises

elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 700 mg n'ont pas été étudiées.

- **En association avec d'autres antiépileptiques**

- On utilisera le schéma posologique recommandé chez les patients recevant du valproate de sodium.

B) Chez les patients recevant du valproate de sodium

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent.

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites.

Posologie initiale de lamotrigine

Elle est limitée à 25 mg un jour sur 2, en une prise, pendant les deux premières semaines; elle est ensuite limitée à 25 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes ;

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 100 à 200 mg par jour, répartis en une ou deux prises elle sera atteinte par paliers de 25 à 50 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- **En monothérapie**

Posologie initiale de lamotrigine

Elle est de :

- 25 mg par jour en une prise pendant les deux premières semaines,

- 50 mg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 100 à 200 mg par jour en une à deux prises elle sera atteinte par paliers de 50 à 100 mg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Dans les essais cliniques, des posologies supérieures à 500 mg n'ont pas été étudiées.

- **Passage d'une polythérapie à une monothérapie de lamotrigine**

Il est recommandé de procéder à un sevrage très progressif du ou des antiépileptiques associés et d'adapter les doses de lamotrigine en fonction de l'état clinique du patient. De plus, il convient de tenir compte des interactions éventuelles.

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'adulte et l'enfant de plus de 12ans

		semaines 1 et 2	semaines 3 et 4	posologie d'entretien
sans valproate	en association avec :	50 mg/jour	100 mg/jour	200 à 500 mg/jour

de sodium	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne • carbamazépine • phénobarbital • primidone 	en 1 prise	en 2 prises	en 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	en association avec d'autres antiépileptiques	25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
	avec valproate de sodium	25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
en monothérapie		25 mg/jour en 1 prise	50 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines

Enfants de 2 à 12 ans :

La posologie dépend du poids de l'enfant et sera adaptée à sa croissance.

De plus, si la dose calculée en fonction du poids de l'enfant ne correspond pas à un nombre entier de comprimé(s), arrondir au nombre inférieur (par exemple pour 17 mg administration de 3 comprimés à 5 mg).

A) Chez les enfants ne recevant pas de valproate de sodium

- **En association avec phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou primidone**

Posologie initiale de LAMICTAL

Elle est de

- 2 mg/kg de poids corporel par jour, en 2 prises, pendant les deux premières semaines ;
- 5 mg/kg par jour en deux prises pendant les deux semaines suivantes ;

Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 5 à 15 mg/kg par jour en deux prises, sans dépasser 400 mg par jour ; elle sera atteinte par paliers de 2 à 3 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

- En association avec d'autres antiépileptiques

On utilisera le schéma posologique recommandé chez les patients recevant du valproate de sodium.

B) Chez les enfants recevant du valproate de sodium

L'association lamotrigine-valproate de sodium doit être évitée. Elle sera réservée aux situations qui l'imposent.

Comme le valproate de sodium diminue le métabolisme de la lamotrigine, les doses de celle-ci devront être réduites.

Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 2,5 et 5 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 5 mg 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 2,5 mg, alors LAMICTAL n'est pas indiqué.

- Posologie initiale de LAMICTAL

Elle est limitée à 0,2mg/kg de poids corporel par jour en une prise, pendant les deux premières semaines ;

La posologie est ensuite limitée à 0,5 mg/kg par jour en une prise pendant les deux semaines suivantes ;

- Posologie d'entretien habituelle

Elle est de 1 à 5 mg/kg par jour, répartis en une ou deux prises, sans dépasser 200 mg par jour ; elle sera atteinte par paliers de 0,5 à 1 mg/kg au maximum, toutes les 1 à 2 semaines.

Tableau récapitulatif des recommandations posologiques chez l'enfant de 2 à 12 ans

		semaines 1 et 2	semaines 3 et 4	posologie d'entretien
sans valproate de sodium	en association avec :	2 mg/kg	5 mg/kg	5 à 15 mg/kg par jour en 2 prises, sans dépasser 400 mg par jour. Paliers de 2 à 3 mg/kg au
	<ul style="list-style-type: none"> • phénytoïne • carbamazépine • phénobarbital • primidone 	par jour en 2 prises	par jour en 2 prises	

				maximum toutes les 1 à 2 semaines
	en association avec d'autres antiépileptiques	0,2 mg/kg par jour en 1 prise	0,5 mg/kg (*) par jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises Paliers de 25 à 50 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines
avec valproate de sodium		0,2 mg/kg par jour en 1 prise	0,5 mg/kg par jour en 1 prise	1 à 5 mg/kg par jour en 1 ou 2 prises, sans dépasser 200 mg par jour. Paliers de 0,5 à 1 mg/kg au maximum toutes les 1 à 2 semaines.

(*)Compte tenu de la forme pharmaceutique, si la posologie quotidienne calculée est inférieure à 2,5 mg, alors LAMICTAL n'est pas indiqué. Si la posologie quotidienne calculée est comprise entre 2,5 et 5 mg, alors l'enfant devra prendre un comprimé dosé à 5 mg 1 jour sur 2, pendant les deux premières semaines.

Sujets âgés

Les données chez le sujet âgé sont limitées mais aucune ne suggère une différence de réponse entre le sujet âgé et le sujet jeune. Cependant, il est recommandé d'utiliser la lamotrigine avec précaution dans cette population.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

N : Système nerveux

03: Antiépileptiques

AX: Autres antiépileptiques

09: Lamotrigine

Classement dans la nomenclature ACP

N Système nerveux central

C6 Convulsions / épilepsie

P3 Antiépileptiques actifs sur les épilepsies partielles

2 Médicaments de deuxième intention actifs sur les épilepsies partielles réfractaires

Médicament de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus

LAMICTAL 5 mg, 25 mg, 100 mg

LAMICTAL 25 mg et à 50 mg, comprimés INSTAURATION DU TRAITEMENT

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Service médical rendu

1 y

La Commission avait souhaité pour le traitement d'entretien un dosage à 50 mg qui pouvait faciliter l'adaptation posologique aux patients.

La posologie moyenne en traitement d'entretien est

- en monothérapie de 200 mg/jour
- en association de 230 mg/jour (mais peut parfois atteindre 400 mg/jour voire 500 mg/jour).

La mise à disposition de ces deux nouveaux dosages à 50 mg et de 200 mg est donc utile.

Amélioration du service médical rendu

LAMICTAL 50 mg et LAMICTAL 200 mg sont des compléments de gamme justifiés

(ASMR IV par rapport aux autres dosages de LAMICTAL).

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et posologies de l'AMM.

Conditionnement

Le conditionnement en boîte de 30 comprimés dispersibles est adapté.

Taux de remboursement: 65%