

AGENCE DU MEDICAMENT

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS DE LA COMMISSION8 avril 199822 avril 1998**LACTIMAL 5 mg, comprimé dispersible (B/30)****Laboratoires GLAXO WELLCOME**

lamotrigine

Liste I

Date de l'AMM : 25 novembre 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 MARCHÉ**Principe actif :**

Cette spécialité a pour principe actif la lamotrigine.

Originalité :

La lamotrigine est un dérivé triazinique substitué, dont la structure chimique est totalement différente de celle des antiépileptiques qui existent actuellement.
Ce dosage à 5mg est particulièrement adapté aux posologies pédiatriques.

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 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 généralisés,

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 - 50 mg par jour en une prise pendant les deux de : 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 anti-épileptiques 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 12 ans :

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

valproate de 0 sodium	- phénytoïne - carbamazépine - phénobarbital -primidone en association avec d'autres antiépileptiques	50 mg/jour en 1 prise 25 mg 1 jour sur 2 en 1 prise	100 mg/jour en 2 prises 25 mg en 1 prise 0	en 2 prises Paliers de 50 à 100 mg au maximum toutes les 1 à 2 semaines 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 25 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 - 2 mg/kg de poids corporel par jour, en 2 prises, pendant les deux
de : premières semaines ;
- 5 mg/kg par jour en deux prises pendant les deux semaines
suivantes ;

- Posologie d'entretien habituelle

Elle est 5 à 15 mg/kg par jour en deux prises, sans
de 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 en 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 0,2 mg/kg de poids corporel par jour en une prise, un jour sur 2, 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 1 et 2	posologie d'entretien
sans association avec :	valproate de sodium	2 mg/kg par jour en 2 prises	5 mg/kg par jour en 2 prises	5 à 15 mg/kg par jour en 2 prises, sans dépasser 400 mg par jour. Paliers de 2 à 3 mg/kg au 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	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
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 en 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.

Médicaments à même visée thérapeutique dans le cadre des classements effectués ci-dessus

Ce sont les antiépileptiques.

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

<u>Chez l'adulte</u>	<u>Chez l'adulte et chez l'enfant</u>
GABITRIL 5 mg, 10 mg, 15 mg	
LAMICTAL 25 mg, 100 mg	SABRIL 500 mg
NEURONTIN 100 mg, 300 mg, 400 mg	0
	0

Evaluation concurrentielle

- Médicaments de comparaison au titre de l'article R.163-8 du code de la sécurité sociale, et notamment :
 - le premier en nombre de journées de traitement :
SABRIL
 - le produit le plus économique en coût de traitement médicamenteux :
SABRIL
 - le dernier produit inscrit :
GABITRIL

Sources : Déclaration relative aux ventes de spécialités pharmaceutiques (1996)
Journal Officiel

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et donnée comparatives

Efficacité

L'efficacité de LAMICTAL dans les épilepsies réfractaires est établie dans le cadre de 5 essais en ouvert d'une durée de 48 semaines sur 322 patients âgés de 1 à 19 ans, suivi d'essais de continuation sur une durée de 3 ans et d'un essai pivot en double aveugle contre placebo, dans le syndrome de Lennox-Gastaut mené chez 169 patients âgés de 3 à 25 ans.

Les résultats montrent :

Dans les 5 essais en ouvert :

- une réduction d'au moins 50 % du nombre de crises chez 34 % des patients après 12 semaines de traitement et 41 % après 48 semaines.
- une efficacité dans plusieurs types de crises généralisées.

Dans l'essai pivot en double aveugle contre placebo :

- une réduction médiane des cirses "majeures" qu'il s'agisse de crises avec chute (toniques, atoniques ou myocloniques massives) ou des crises tonico-cloniques significativement supérieure dans le groupe Lamictal (32

% versus 9 %).

- un nombre de répondeurs (réduction des crises d'au moins 50 %) significativement supérieur dans le groupe Lamictal (33 % versus 16 %).

Les résultats obtenus chez les enfants de moins de 12 ans ont été très comparables à ceux des autres groupes.

lors des essais de continuation, il est mis en évidence le maintien de l'efficacité de LAMICTAL sur le contrôle des crises.

Tolérance

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques sont essentiellement des éruptions cutanées graves et des troubles neurologiques. Les éruptions cutanées graves sont plus fréquentes chez l'enfant (1/100 à 1/300) que chez l'adulte, elles surviennent dans les 8 premières semaines du traitement.

Les données disponibles font apparaître 3 facteurs de risques :

- l'association au valproate de sodium
- une posologie initiale de lamotrigine trop élevée
- une augmentation trop rapide des posologies de lamotrigine

Service médical rendu

Les épilepsies, qu'elles soient idiopathiques (avec facteurs génétiques au premier plan), symptomatiques (conséquences d'atteintes évolutives du SNC ou de séquelles fixées d'agressions antérieures) ou cryptogéniques sans cause génétique ou acquise démontrable sont des affections graves.

La lamotrigine est un traitement de 2^{ème} intention efficace dans les épilepsies généralisées, y compris le syndrome de Lennox-Gastaut, lorsqu'elle est prescrite en association avec d'autres antiépileptiques.

Il n'existe pas chez l'enfant d'alternative thérapeutique en cas d'échec aux traitements classiques pour le syndrome de Lennox-Gastaut. La seule alternative est le felbamate, qui est en réserve hospitalière en raison de nombreux effets indésirables graves.

La place de LAMICTAL 5 mg dans la stratégie thérapeutique est importante.

Amélioration du service médical rendu

Par rapport aux traitements antiépileptiques de première intention LAMICTAL 5 mg apporte une amélioration importante du service médical rendu de niveau II en terme d'efficacité.

LAMICTAL 5 mg est adapté aux posologies pédiatriques.

LAMICTAL 5 mg est le traitement des enfants atteints du syndrome de Lennox-Gastaut et de ce fait est irremplaçable.

Stratégie thérapeutique recommandée

LAMICTAL 5 mg est un traitement de deuxième intention, utilisé après échec des autres antiépileptiques, en traitement complémentaire avec poursuite de ces médicaments.

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 convient à l'adaptation des posologies lors de l'instauration du traitement.

Taux de remboursement : 65 %