

Le Directeur Général

janvier 2010

Lettres aux professionnels de santé

Pharmacovigilance

## Rappel du bon usage de la lamotrigine (LAMICTAL® et génériques) afin de limiter le risque d'éruption cutanée grave et d'hypersensibilité

*Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, neuropédiatres, psychiatres et pharmaciens d'officine*

Madame, Monsieur,

Des signalements de réactions cutanées graves (syndromes de Lyell, syndromes de Stevens Johnson), ayant parfois mis en jeu le pronostic vital, continuent d'être rapportés chez des patients traités par la lamotrigine, malgré les mises en garde mentionnées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

**En conséquence, l'agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps) souhaite rappeler les recommandations principales permettant de minimiser le risque de réactions cutanées graves, incluses dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de LAMICTAL et des génériques de LAMICTAL :**

- la posologie de lamotrigine doit être augmentée de façon progressive conformément aux schémas posologiques recommandés dans les résumés des caractéristiques des produits (RCP) ;
- en cas d'association de lamotrigine au valproate de sodium, au di-valproate de sodium ou au valpromide, qui doublent la demi-vie de la lamotrigine, le schéma posologique approprié doit être appliqué ;
- en cas de survenue d'une éruption cutanée, il est indispensable de procéder immédiatement à son évaluation et à l'arrêt immédiat du traitement par la lamotrigine, sauf si l'éruption cutanée est imputée de manière formelle à une autre cause, non médicamenteuse ;
- il est recommandé de ne pas réintroduire de traitement par la lamotrigine si celui-ci a été interrompu du fait d'une éruption cutanée à moins que le bénéfice potentiel ne dépasse clairement le risque ;
- En cas de signes d'hypersensibilité, le patient doit être immédiatement examiné et le traitement par lamotrigine arrêté si une autre étiologie ne peut être établie.

**L'Afssaps attire également l'attention des prescripteurs sur la nécessité d'informer les patients et leurs familles du risque de survenue de réaction éruption cutanée grave, et de l'importance de consulter en urgence un médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou de tout signe évocateur d'une réaction allergique.**

## **Informations complémentaires**

La lamotrigine est un médicament indiqué dans l'épilepsie<sup>1</sup> et dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire<sup>2</sup>.

L'utilisation de la lamotrigine est associée au risque de survenue d'effets indésirables cutanés graves. Ces effets incluent des éruptions pouvant mettre en jeu le pronostic vital, comme le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Ils surviennent généralement dans les 8 premières semaines de traitement.

Le risque global d'éruption cutanée avec ce médicament semble être fortement lié :

- à des posologies initiales de lamotrigine élevées,
- au non respect du schéma d'escalade de dose, recommandé lors de l'instauration d'un traitement par la lamotrigine,
- à l'utilisation concomitante de valproate ou de divalproate de sodium, ou valpromide qui doublent la demi-vie de la lamotrigine.

### Risque chez l'enfant :

Ce risque d'éruptions cutanées graves est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte. Les données disponibles issues de nombreux essais cliniques suggèrent que l'incidence des éruptions cutanées ayant conduit à une hospitalisation chez des enfants épileptiques est de l'ordre de 1 pour 300 à 1 pour 100.

De plus, chez l'enfant, l'éruption cutanée peut initialement être associée à des signes généraux faisant penser à une infection. Les professionnels de santé doivent ainsi envisager l'éventualité d'une réaction au traitement par la lamotrigine chez les enfants développant des symptômes d'éruptions cutanées et de fièvre particulièrement durant les huit premières semaines de traitement par la lamotrigine.

### Risque chez l'adulte :

Chez l'adulte, d'après les données issues des essais cliniques chez des patients traités selon les recommandations posologiques actuelles de la lamotrigine, l'incidence des éruptions cutanées graves a été d'environ 1 pour 500 patients épileptiques. Environ la moitié de ces cas a été rapportée comme étant des syndromes de Stevens-Johnson (1 pour 1000). Dans les essais cliniques menés chez les patients adultes atteints de troubles bipolaires, l'incidence des éruptions cutanées graves a été d'environ 1 pour 1000.

### Syndrome d'hypersensibilité

Une éruption cutanée a également été rapportée dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité associé à un tableau variable de symptômes systémiques incluant fièvre, adénopathies, œdèmes de la face et anomalies hématologiques et hépatiques. Ce syndrome, d'expression clinique variable, peut rarement conduire à une coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) et à une défaillance multiviscérale. Il est important de noter que des réactions précoces d'hypersensibilité (par exemple fièvre, adénopathies) peuvent être observées sans éruption cutanée.

---

<sup>1</sup> La lamotrigine est indiquée dans l'épilepsie

- Chez l'adulte et l'adolescent de plus de 13 ans dans :
  - o Le traitement en monothérapie ou en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques.
  - o Les crises associées au syndrome de Lennox-Gastaut. Lamictal est administré en association à un autre traitement mais peut être l'anti-épileptique de première intention dans le syndrome de Lennox-Gastaut.
- Chez l'enfant et l'adolescent de 2 à 12 ans :
  - o Traitement en association des épilepsies partielles et généralisées, incluant les crises tonico-cloniques et les crises associées à un syndrome de Lennox-Gastaut.
  - o Traitement en monothérapie des absences typiques.

<sup>2</sup> La lamotrigine est indiquée dans les troubles bipolaires chez les patients adultes âgés de 18 ans et plus, en prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs

Pour une information complète, nous vous invitons à consulter les RCP des spécialités contenant de la lamotrigine (cf liste en annexe).

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps, [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr), ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'assurance de ma considération distinguée.

Jean MARIMBERT

---

## **Annexe**

### **Liste des spécialités à base de Lamotrigine disponibles sur le marché français**

<b>Nom commercial et dosages</b>	<b>Laboratoire</b>
LAMICSTART - 25 mg, 50 mg,	GlaxoSmithKline
LAMICTAL - 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	GlaxoSmithKline
LAMOTRIGINE ALMUS - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,	ARROW GENERIQUES
LAMOTRIGINE ARROW - 100 mg	ARROW GENERIQUES
LAMOTRIGINE BIOGARAN - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,	BIOGARAN
LAMOTRIGINE EG - 25mg, 100 mg, 200 mg	EuroGenerics
LAMOTRIGINE MYLAN - 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	MYLAN SAS
LAMOTRIGINE QUALIMED - 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	QUALIMED
LAMOTRIGINE RATIOPHARM - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,	RATIOPHARM Gmbh
LAMOTRIGINE SANDOZ - 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg,	SANDOZ
LAMOTRIGINE TEVA - 2mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	TEVA SANTE