

**RACCOMANDAZIONI DEL WORKING GROUP PEDIATRICO DELL'AIFA**  
**IN RELAZIONE ALLA CORRETTA POSOLOGIA**  
**DI LAMOTRIGINA E DELL'ASSOCIAZIONE LAMOTRIGINA/SODIO VALPROATO**

A seguito di alcune segnalazioni di sospette reazioni avverse verificatesi in bambini dopo co-somministrazione di Lamotrigina e Valproato di Sodio, il Working Group Pediatrico dell'AIFA ritiene opportuno richiamare l'attenzione dei prescrittori sulle corrette modalità di somministrazione dei due farmaci. Sia la Lamotrigina che il Valproato di Sodio in monoterapia sono associati ad un aumento del rischio di reazioni avverse cutanee<sup>1</sup>, tale rischio risulta aumentato nella terapia di associazione<sup>2</sup>. In particolare il trattamento con Lamotrigina può determinare reazioni avverse cutanee<sup>3</sup>, generalmente verificatesi entro le prime otto settimane dall'inizio del trattamento, compresi casi di rash potenzialmente pericolosi per la vita quali la sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e la necrolisi epidermica tossica o sindrome di Lyell<sup>4</sup>. L'incidenza di rash associati con Lamotrigina è maggiore nei bambini rispetto agli adulti<sup>5</sup>. Il rischio complessivo di rash appare fortemente associato con :

- Elevate dosi iniziali di Lamotrigina che superino le dosi raccomandate per la titolazione
- Uso concomitante di Valproato che raddoppia l'emivita della Lamotrigina

Nell'ambito dell'attività di monitoraggio nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (RA) riguardanti la popolazione pediatrica, è stato riscontrato che lo schema posologico raccomandato per l'associazione Lamotrigina- Valproato di Sodio (tab. 1 e 2) non è stato seguito nel 30% delle reazioni classificate come gravi (50 % considerando le reazioni Stevens Johnson e Lyell) e nel 50% delle reazioni avverse non gravi. Il Working Group Pediatrico dell'AIFA

**raccomanda :**

pertanto ai prescrittori:

- di rispettare le modalità d'uso autorizzate e riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di Lamotrigina<sup>6</sup>
- nel caso si verifichi una eruzione cutanea di valutare immediatamente la necessità di interrompere il trattamento;
- di non trattare nuovamente il paziente che abbia sospeso la Lamotrigina a causa di reazioni cutanee;

### ricorda che:

- la posologia di Lamotrigina deve essere aumentata progressivamente ed in maniera conforme agli schemi posologici raccomandati (tab. 1 e 2);
- l'associazione Lamotrigina-Sodio Valproato deve essere riservata alle situazioni in cui il beneficio atteso superi il rischio cutaneo. Se l'associazione è necessaria occorre ridurre la posologia di Lamotrigina (tab. 1e 2);
- nei bambini la manifestazione iniziale di un rash può essere scambiata per un'infezione, il medico deve prendere in considerazione la possibilità di una reazione al trattamento con Lamotrigina in bambini che sviluppino sintomi di rash e febbre durante le prime otto settimane di terapia;
- la reazione cutanea può essere un segno di una reazione di ipersensibilità, può determinare inoltre: febbre, danno epatico, alterazione della funzione renale, danno ematologico, adenopatia, edema del viso o congiuntivite. In alcuni casi le reazioni precoci di ipersensibilità possono precedere le eruzioni cutanee.

<b>Schema posologico</b>	<b>Settimane 1 +2</b>	<b>Settimane 3+4</b>	<b>Dose mantenimento usuale</b>
<b>Monoterapia</b>	25 mg/die	50 mg/die	100-200 mg/die (dosi aumentate al massimo di 50-100 mg ogni 1-2 settimane).
<b>Terapia di associazione con Sodio Valproato</b>	<b>12,5 mg/die</b> (somministrati come 25 mg a giorni alterni)	25 mg/die	100-200 mg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi, dosi aumentate al massimo di 25-50 mg ogni 1-2 settimane).

Tab.1- Schema posologico adulti e adolescenti di età pari o superiore ai 13 anni.

<b>Schema posologico</b>	<b>Settimane 1 +2</b>	<b>Settimane 3+4</b>	<b>Dose mantenimento usuale</b>
<b>Monoterapia delle crisi di assenza tipiche</b>	0,3 mg/Kg/die	0,6 mg/Kg/die	1-10 mg/Kg/die (alcuni pazienti hanno richiesto dosi fino a 15 mg/kg/die).
<b>Terapia di associazione con Sodio Valproato</b>	<b>0,15 mg/Kg/die</b>	0,3 mg/Kg/die	1-5 mg/Kg/die (una volta al giorno oppure suddivisi in due dosi).

Tab.2- Schema posologico bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 12 anni.

### Bibliografia di riferimento

1. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., Roujeau J.C., Flahault A., Kelly J., Martin E., Kaufman D., Maison P., Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Pooled Analysis *Pediatrics* Vol. 123 No. 2 February 1, 2009 pp. e297 -e304
2. Kocak S, Girisgin SA, Gul M, Cander B, Kaya H, Kaya E. Stevens-Johnson syndrome due to concomitant use of lamotrigine and valproic acid *Am J Clin Dermatol.* 2007;8(2):107-11

3. *Dunn N, Wilton L, Shakir S. Stevens-Johnson syndrome and antiepileptics. Lancet 1999;354:1033-1034*
4. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/09/WC500115279.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500115279.pdf)
5. *Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, Martin E, Kaufman DW, Maisson P. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a pooled analysis. Pediatrics. 2009 Feb;123(2):e297-304. Epub 2009*
6. *Lamictal-Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto*