la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVIII ~ NUMERO 3.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

EPILESSIE nell'ADULTO e NELL'ANZIANO

Un gruppo di condizioni eterogenee dal forte impatto sociale

PATOLOGIE RARE

Update sulla narcolessia in Italia

COMPLESSO DELLA SCLEROSI TUBEROSA

La gestione della terapia con everolimus

medico e paziente

Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI - € 3,00

ESNOXIBEN

Equilibrio ottimale tra inizio e mantenimento del sonno[1]

DOSAGGIO FLESSIBILE 1 mg, 2 mg, 3 mg

POSOLOGIA[2]

Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1 mg. Il dosaggio può essere aumentato a 2 mg o 3 mg, se clinicamente indicato. Si raccomanda l'utilizzo della dose minima efficace di eszopiclone per il paziente. La dose totale di eszopiclone non deve superare i 3 mg.

L'eszopiclone deve essere assunto in una singola somministrazione immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.

Nei pazienti con insonnia cronica, potrebbe essere necessario prolungare il periodo di trattamento fino a una durata massima di 6 mesi.

Classe C-RR

Prezzo al pubblico:

Esnoxiben 1 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054034): € 14,00
Esnoxiben 2 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054123): € 16,00
Esnoxiben 3 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054212): € 18,00

Bruno

1. Nutt DJ, Stahl SM. J of Psychopharm 2010;24(11):1601–1612; 2. Esnoxiben, Riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Depositato presso AIFA il 06/06/2022 - Cod. 1489C

CONTENUTI

5 SYNOPSIS EPILESSIE

LE EPILESSIE, UN GRUPPO DI CONDIZIONI ETEROGENEE DAL FORTE IMPATTO SOCIALE
Umberto Aguglia

6 LA PATOGENESI
Emilio Russo, Roberta Roberti

11 Aspetti genetici
Alessia Giugno, Francesco Fortunato, Antonio Gambardella

14 PERCORSO DIAGNOSTICO
Sara Gasparini, Angelo Pascarella, Vittoria Cianci, Enrica De Santis, Edoardo Ferlazzo, Umberto Aguglia

18 Diagnostica per immagini
Angelo Labate, Ilaria Sammarra, Maria Eugenia Caligiuri

20 STRATEGIE E PROSPETTIVE TERAPEUTICHE
Edoardo Ferlazzo, Sabrina Neri, Angelo Pascarella, Sara Gasparini, Vittoria Cianci, Umberto Aguglia

34 UPDATE SULLA NARCOLESSIA IN ITALIA
RED FLAGS, STUDIO PASS E REGISTRO NAZIONALE
Fabio Pizza, Giuseppe Plazzi

40 INTERVISTA
COMPLESSO DELLA SCLEROSI TUBEROSA
La gestione della terapia con everolimus

Con Pierangelo Veggiotti, professore ordinario di Neuropsichiatria infantile dell'Università di Milano approfondiamo alcuni aspetti pratici legati al trattamento dei piccoli pazienti affetti da TSC con l'inibitore di mTOR everolimus

RUBRICHE

30
News dalla Letteratura

42
News dalle aziende

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVIII – NUMERO 3.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVIII - n. 3 - 2022

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Giuseppe Dezza, 45 - 20144 Milano
Tel. 02 4390952 - Fax 02 56561838
Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano

info@medicoepaziente.it

DIRETTORE EDITORIALE Anastassia Zahova

ABBONAMENTI
Per le informazioni sugli abbonamenti telefonare allo 024390952

REDAZIONE
Folco Claudi, Piera Parpaglioni, Cesare Peccarisi

SEGRETERIA DI REDAZIONE Concetta Accarrino

ART DIRECTOR Elda Di Nanno

HANNO COLLABORATO A QUESTO NUMERO
Umberto Aguglia, Maria Eugenia Caligiuri, Vittoria Cianci, Enrica De Santis, Edoardo Ferlazzo, Francesco Fortunato, Antonio Gambardella, Sara Gasparini, Alessia Giugno, Angelo Labate, Sabrina Neri, Angelo Pascarella, Fabio Pizza, Giuseppe Plazzi, Roberta Roberti, Emilio Russo, Ilaria Sammarra, Pierangelo Veggiotti

CREDITI FOTOGRAFICI: Freepik.com - 123RF.com

DIRETTORE COMMERCIALE
Carla Tognoni carla.tognoni@medicoepaziente.it

STAMPA
Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

COMITATO SCIENTIFICO
Giuliano Avanzini, *Milano* - Giorgio Bernardi, *Roma* - Vincenzo Bonavita, *Napoli* - Giancarlo Comi, *Milano* - Fabrizio De Falco, *Napoli* - Paolo Livrea, *Bari* - Mario Manfredi, *Roma* - Corrado Messina, *Messina* - Leandro Provinciali, *Ancona* - Aldo Quattrone, *Catanzaro* - Nicola Rizzuto, *Verona* - Vito Toso, *Vicenza*

COMITATO DI REDAZIONE
Giuliano Avanzini, *Milano* - Alfredo Berardelli, *Roma* - Giovanni Luigi Mancardi, *Genova* - Roberto Sterzi, *Milano* - Gioacchino Tedeschi, *Napoli* - Giuseppe Vita, *Messina*

Direttore Responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005 - Filiale di Milano.
L'IVA sull'abbonamento di questo periodico e sui fascicoli è considerata nel prezzo di vendita ed è assolta dall'Editore ai sensi dell'art. 74, primo comma lettera CDPR 26/10/1972 n. 633. L'importo non è detraibile e pertanto non verrà rilasciata fattura.
Stampa: Graphicscalve, Vilminore di Scalve (BG)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'Editore "MeP EDIZIONI MEDICO E PAZIENTE SRL" per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 7 D. LGS 196/2003 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl, responsabile dati,
via Dezza, 45 - 20144 Milano.

Come abbonarsi a
LA NEUROLOGIA ITALIANA

Abbonamento annuale € 12,00

Abbonarsi **È FACILE**:
- basta una telefonata allo **024390952**
- un fax allo **0256561838**
- o una e-mail **abbonamenti@medicoepaziente.it**
- Collegandosi al sito **mep-edizioni.it**

Numeri arretrati € 6,00

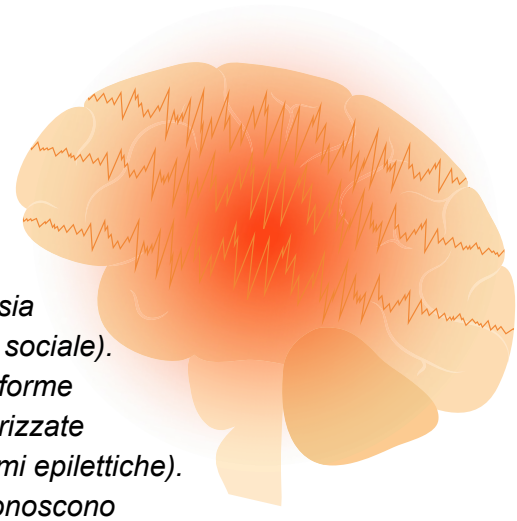
MODALITÀ DI PAGAMENTO

1. Bollettino di ccp
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni Medico e Paziente srl
Via Dezza, 45 - 20144 Milano
Si prega di scrivere i dati e l'indirizzo in stampatello

2. Bonifico bancario:
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo a cui inviare la rivista

3. Carta di credito
Collegandosi al sito
mep-edizioni.it

Le epilessie, un gruppo di condizioni eterogenee dal forte impatto sociale



Le epilessie sono un gruppo di patologie estremamente eterogenee, che possono interessare ambo i sessi in tutte le età della vita, dal neonato all'anziano.
Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, circa 50 milioni di persone nel mondo sono affette da epilessia. Ancora al giorno d'oggi, le persone con epilessia possono essere discriminate per la loro condizione (stigma sociale).
Le cause sono molteplici e si possono riconoscere diverse forme di malattia geneticamente determinate o comunque caratterizzate da quadri clinici e strumentali specifici (le cosiddette sindromi epilettiche).
In particolare, le epilessie che insorgono dopo i 18 anni riconoscono perlopiù eziologie strutturali (cioè sono legate ad alterazioni focali di varia natura del parenchima cerebrale) o cause metaboliche.
A fronte dell'avanzamento delle conoscenze su eziologia e fisiopatologia, tuttavia, l'approccio terapeutico è ancora poco individualizzato.
Infatti i farmaci anticrisi agiscono in maniera poco selettiva e con meccanismi d'azione non mirati, permettendo di raggiungere la libertà da crisi solo nel 70% dei casi ed essendo gravati da effetti collaterali.
L'incidenza di effetti collaterali, a causa di cambiamenti metabolici e di politerapie, è ancora più elevata nella popolazione anziana.
Questa sinossi è dedicata all'approfondimento degli aspetti eziologici, diagnostici e terapeutici delle epilessie dell'adulto e dell'anziano, sintetizzando le più recenti evidenze scientifiche in tale campo.

Umberto Aguglia
Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria;
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche;
Scuola di Medicina, Università Magna Graecia, Catanzaro

IN BREVE

Le epilessie sono disturbi estremamente eterogenei, caratterizzati da differente eziologia. L'International League Against Epilepsy suddivide le epilessie in sei gruppi a seconda della causa: genetica, strutturale, infettiva, metabolica, autoimmune e sconosciuta.
L'epilettogenesi è innescata da un evento patogenetico o da un'alterazione genetica, anche se in molti casi la causa resta sconosciuta. Il processo inizia prima e persiste oltre la comparsa della prima crisi non provocata, concorrendo alla progressione della patologia. I meccanismi dell'epilettogenesi includono alterazioni diffuse delle cellule neuronali e non a diversi livelli in sede cerebrale

GLI AUTORI

Emilio Russo, Roberta Roberti

Dipartimento di Scienze della Salute;
Scuola di Medicina;
Università Magna Graecia, Catanzaro

SYNOPSIS EPILESSIE

La patogenesi

Le epilessie rappresentano un gruppo eterogeneo di disturbi neurologici caratterizzati da una "persistente predisposizione a sviluppare crisi epilettiche e dalle conseguenze neurobiologiche, cognitive, psicologiche e sociali di questa condizione" [1].
Il processo attraverso il quale si acquisisce una predisposizione duratura a generare crisi spontanee è definito epilettogenesi [2]. Concettualmente, l'insorgenza di una crisi epilettica è il risultato di uno sbilanciamento tra l'attività eccitatoria e inibitoria all'interno di una rete neurale (che comprende sia neuroni che cellule gliali), tale da determinare uno stato di ipereccitabilità associato a una riduzione della soglia epilettogena. Ciò aumenta la probabilità di un'attività neuronale eccessiva, ipersincrona, e oscillatoria [1]. Alcuni dati indicano che, oltre ad un eccesso di eccitazione neuronale, anche un aberrante eccesso di inibizione possa sottendere la genesi delle crisi epilettiche [3].
Ad oggi, le conoscenze sulla fisiopatologia dell'epilessia derivano principalmente dal confronto tra dati ottenuti da studi su modelli animali, focalizzati sulle alterazioni cellulari e molecolari causate da diversi eventi patogenetici (acquisiti o geneticamente determinati) e da studi su tessuto cerebrale umano ottenuto da resezioni chirurgiche o post mortem, integrati da registrazioni intracerebrali condotte durante le valutazioni preoperatorie [4]. L'epilettogenesi è avviata da un evento patogenetico ("un insulto epilettogenico") o da un'alterazione genetica, benché la causa rimanga sconosciuta in molti pazienti. Il processo ha inizio prima e persiste oltre la comparsa della prima crisi non provocata, concorrendo alla progressione della patologia [5]. I meccanismi di epilettogenesi includono alterazioni diffuse delle cellule neuronali e non neuronali a diversi livelli in sede cerebrale. In particolare, possono verificarsi cambiamenti strutturali e molecolari che esitano nella disfunzione dei circuiti neuronali (neurogenesi aberrante, gliosi reattiva, sprouting delle fibre muscoidi, disfunzione della barriera ematoencefalica o dei canali ionici), alterazioni trascrittomiche (a carico ad esempio di ATF3, CREB, EGR3, JAK-STAT, MTF1, NF-κB, NRF2, REST) ed epigenetiche (metilazione del DNA, modificazioni istoniche, espressione di microRNA). Numerose vie metaboliche che normalmente svolgono un ruolo omeostatico, possono esercitare un ruolo patogenetico durante l'epilettogenesi. Paradossalmente, la stessa via molecolare potrebbe avere entrambi i ruoli, a seconda del momento di attivazione o inattivazione e dei cambiamenti nel microambiente tissutale. Ad esempio, la via di segnalazione di mTOR è fisiologicamente coinvolta nella plasticità sinaptica, nella neurogenesi, nella morfologia dendritica e nello sprouting assonale, mentre la sua iperattivazione è stata dimostrata in pazienti con sclerosi tuberosa (TSC), in modelli genetici di TSC e in modelli di epilessia acquisita. Altre vie metaboliche coinvolte nell'epilettogenesi includono AK, BDNF e TGFβ. Infine, si ricorda il ruolo della neuroinfiammazione e dello stress ossidativo, entrambi implicati nella morte neuronale, nello sviluppo di crisi epilettiche, nel processo di epilettogenesi e nelle comorbidità dell'epilessia [4]. L'ipereccitabilità neuronale e la neuroinfiammazione possono inoltre essere influenzate dalle alterazioni del microbiota intestinale, il cui ruolo nei disturbi neurologici, inclusa l'epilessia, è attualmente oggetto di interesse crescente [6].
L'epilettogenesi dipende quindi da una rete di cambiamenti patogenetici e compensatori che interagiscono variabil-

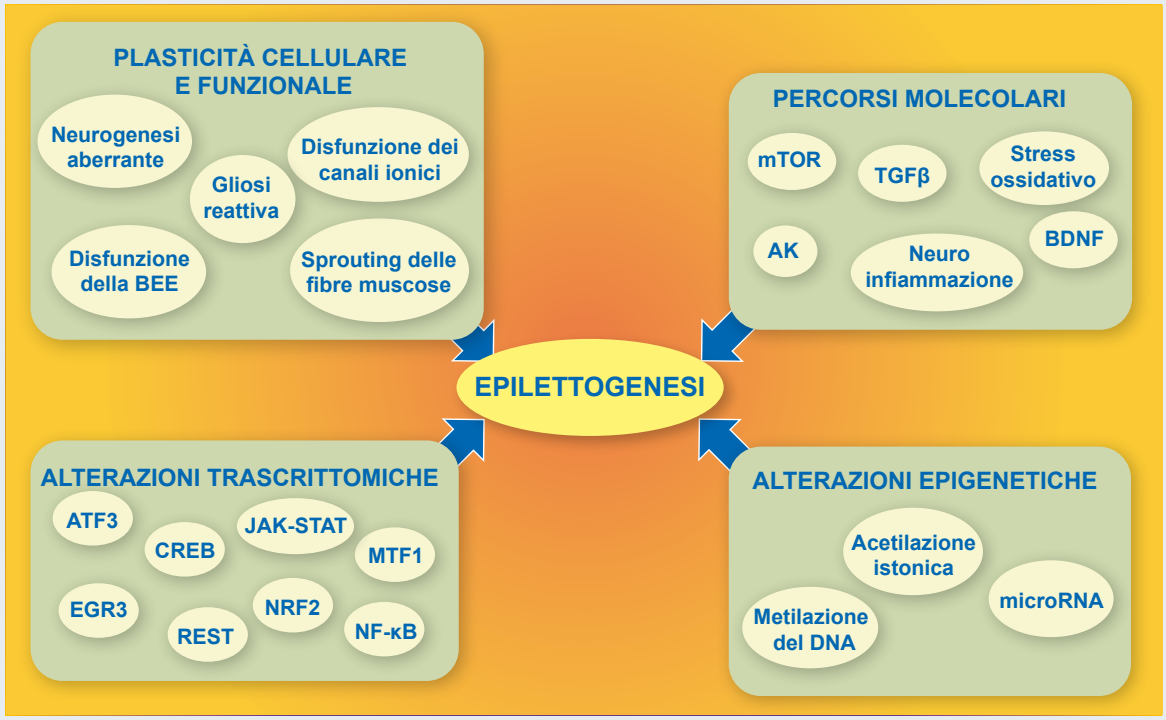
mente tra loro **(FIGURA 1)**; ad esempio, la disfunzione della barriera ematoencefalica può essere determinata dall'infiammazione dei vasi cerebrali indotta dal rilascio di citochine e chemochine mediato dalle cellule gliali attivate, può essere indotta nelle cellule endoteliali in seguito all'attivazione della via di AK, o dall'interazione dei leucociti circolanti con le molecole di adesione espresse sull'endotelio attivato [4].

Nelle epilessie generalizzate, le reti epilettogeniche sono ampiamente distribuite e coinvolgono bilateralmente le strutture talamocorticali, mentre nelle epilessie focali sono coinvolti circuiti neuronali localizzati a livello di un singolo emisfero, generalmente in sede limbica o neocorticale [7]. Si ritiene che la maggior parte delle epilessie generalizzate abbia un'eziologia genetica, mentre le forme focali sottendano anomalie cerebrali di tipo strutturale. Tuttavia, nell'epilessia focale non lesionale si riporta un numero crescente di mutazioni genetiche ereditarie e de novo [8] . Sulla base delle potenziali implicazioni terapeutiche, l'International League Against Epilepsy (ILAE) ha suddiviso l'eziologia delle epilessie in sei sottogruppi: genetica, strutturale, infettiva, metabolica, autoimmune, sconosciuta [9]. Tali categorie non sono mutualmente esclusive, dal momento che alcune condizioni geneticamente determi-

ABBREVIAZIONI UTILIZZATE NEL TESTO

AK, adenosine kinase; AMPA, amino-methylisoxazolepropionic acid; ANNA-1, antineuronal nuclear antibody type 1; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; CREB, cAMP-responsive element-binding protein; CRMP2, collapsin response mediator protein 2; EGR3, early growth response protein 3; GABRG2, gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit gamma2; GAD 65, glutamic acid decarboxylase 65; IDH1, isocitrate dehydrogenase 1; JAK, Janus kinase; MTF1, metal regulatory transcription factor 1; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NF-κB, nuclear factor-κB; NMDA, N-methyl-D-aspartate; NRF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; PAR1, protease-activated receptor 1; REST, RE1-silencing transcription factor; SCN1A, sodium voltage-gated channel alpha subunit 1; STAT, signal transducer and activator of transcription; TGFβ, transforming growth factor-β; TNFα, tumour necrosis factor α; WHO, World Health Organization.

FIGURA 1 Meccanismi di epilettogenesi



Note: AK, adenosine kinase; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BEE, barriera ematoencefalica; CREB, cAMP-responsive element-binding protein; EGR3, early growth response protein 3; JAK, Janus kinase; MTF1, metal regulatory transcription factor 1; mTOR, mechanistic target of rapamycin; NF-κB, nuclear factor-κB; NRF2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; REST, RE1-silencing transcription factor; STAT, signal transducer and activator of transcription; TGFβ, transforming growth factor-β.

nate, come la TSC, si associano a lesioni strutturali, o che gli errori congeniti del metabolismo possono essere inclusi sia nel sottogruppo delle forme genetiche che in quello delle forme metaboliche [9]. La categoria delle forme sconosciute resta una delle più rappresentate, ed è espressione di un'attuale mancanza di conoscenza o di strumenti diagnostici adeguati all'identificazione delle cause. In generale, l'entità con cui ciascuna categoria è rappresentata è influenzata dal momento storico e dall'area geografica considerata, come evidenziato dall'incremento delle forme associate a stroke e demenza nei Paesi in cui il miglioramento delle condizioni di vita ha determinato l'invecchiamento della popolazione, o dalla maggiore prevalenza delle forme infettive nei Paesi poveri di risorse [10]. Nei pazienti adulti, in assenza di una predisposizione genetica all'epilessia, le crisi sono più frequentemente causate da eventi infettivi/infiammatori, traumatici e da neoplasie cerebrali [11]. Nei pazienti anziani, l'epilessia è tipicamente associata a malattie cerebrovascolari, neurodegenerative primarie, traumi cranici e neoplasie cerebrali [12]. Di seguito, la patogenesi dell'epilessia è discussa sulla base delle differenti eziologie, con particolare focus sulle forme più frequenti nel paziente adulto e anziano. Le epilessie su base genetica saranno discusse in dettaglio nel successivo capitolo **Aspetti genetici**.

> **“ Negli anziani, l'epilessia si associa generalmente a patologie cerebrovascolari, neurodegenerative, traumi o tumori cerebrali ”**

FORME STRUTTURALI

I meccanismi fisiopatologici attraverso cui le anomalie strutturali determinano l'attività epilettica non sono ancora del tutto compresi. Qualsiasi lesione strutturale che coinvolga la corteccia può determinare crisi epilettiche ed epilessia e la semiologia delle crisi dipenderà dalla sede e non dal tipo di lesione [10].

La **sclerosi temporale mesiale** è tra le lesioni epilettogene meglio caratterizzate. I reperti patologici osservati includono perdita di neuroni eccitatori e inibitori in aree anatomicamente definite della formazione ippocampale, sprouting assonale e riorganizzazione sinaptica, alterazioni strutturali e funzionali della glia. Si ritiene che un danno cerebrale iniziale provochi la perdita di cellule ippocampali, seguita da sprouting assonale collaterale e riorganizzazione dei circuiti sinaptici, che influiscono sull'equilibrio tra eccitabilità ed inibizione nei circuiti limbici fino alla comparsa di crisi spontanee [8].

Le **neoplasie cerebrali** rappresentano fino al 15% delle cause di epilessia ad esordio nell'età adulta [13]. Diverse caratteristiche tumorali e peritumorali influenzano il rischio di epilessia associata a neoplasia cerebrale; tra queste, il tipo di tumore: si ritiene che, fra i tumori cerebrali primitivi, quelli a lenta crescita e di grado WHO I–II (gliomi di basso grado) siano più epilettogeni rispetto ai gliomi di alto grado a crescita più rapida (WHO III–IV). Inoltre, i tumori che coinvolgono la corteccia frontale, temporale e parietale sono più epilettogeni, e i tumori situati nella sostanza grigia corticale, in particolare quelli all'interno delle aree eloquenti, si associano ad una frequenza di crisi più elevata. Le crisi epilettiche sono meno comuni nei pazienti con lesioni metastatiche rispetto a quelli con tumori cerebrali primitivi [14]. La dimensione e il numero delle lesioni tumorali presentano spesso una correlazione positiva con il rischio di sviluppare epilessia [15]. Oltre alle caratteristiche intrinseche del tumore, il microambiente tumorale può contribuire all'epilettogenesi attraverso numerosi meccanismi fra cui l'eccessivo rilascio di glutammato, squilibri locali degli elettroliti, cambiamenti metabolici e delle attività enzimatiche secondari alla disregolazione della barriera ematoencefalica a seguito della down-regulation tumorale delle proteine giunzionali transmembrana [16]. Si ritiene che i cambiamenti dell'omeostasi della neurotrasmissione e delle concentrazioni ioniche extracellulari siano i meccanismi principalmente coinvolti nello sviluppo delle crisi correlate al tumore, e che altri fattori quali ipossia, acidosi e alterazioni metaboliche, immunologiche e infiammatorie svolgano un ruolo [17].

L'**ictus** rappresenta la più comune causa di epilessia nei pazienti adulti e anziani [18]. Si parla propriamente di epilessia post stroke a seguito della comparsa di uno o più eventi critici tardivi (insorti generalmente ≥7 giorni dopo l'ictus). I principali fattori di rischio dell'epilessia post stroke includono coinvolgimento corticale, emorragia e crisi precoci. Anche in assenza di uno stroke definito, il riscontro di lesioni come la leucoaraiosi rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo dell'epilessia, sebbene in questo caso i meccanismi siano meno chiari [19]. Le crisi post stroke precoci sono espressione di un danno cerebrale acuto e forse reversibile (crisi provocate). Esse riflettono disfunzioni cellulari biochimiche transitorie (aumento del rilascio di glutammato, squilibri ionici, rottura dei fosfolipidi di membrana e rilascio di acidi grassi liberi con stress ossidativo), e disturbi dell'omeostasi sistemica (squilibri elettrolitici, disturbi acido-base e iperglicemia). Inoltre, la rottura della barriera ematoencefalica a seguito di danno endoteliale provoca stravaso di albumina, che a sua volta attiva astrociti e cellule microgliali. Ciò determina modifiche dell'ambiente extracellulare, con aumento dei livelli di glutammato, rilascio di citochine infiammatorie e ulteriore aumento della permeabilità della barriera ema-

toencefalica. Al contrario, le crisi tardive (non provocate) sono espressione di alterazioni persistenti, strutturali e funzionali dei circuiti neuronali cerebrali. Esse sono generalmente attribuite alle cicatrici gliali e ai depositi di emosiderina [18]. Durante l'epilettogenesi post stroke, si verificano cambiamenti neuronali progressivi associati ad incremento dell'eccitabilità. Tra questi, si riportano morte selettiva delle cellule neuronali e apoptosi, modifiche delle proprietà di membrana, cambiamenti mitocondriali e recettoriali (tra cui la perdita di recettori GABAergici), deafferentazione e sprouting collaterale [20, 21]. Un ulteriore contributo alla plasticità disadattiva può derivare dalla trombina e dal suo recettore PAR1, determinando cambiamenti strutturali permanenti, con alterata attivazione neuronale e disfunzioni del circuito.
Anche le alterazioni dell'espressione genica post stroke possono svolgere un ruolo nell'epilettogenesi, poiché possono essere associate a compromissione della neuroprotezione, plasticità sinaptica aberrante, sovraregolazione dell'eccitabilità neuronale e maggiore formazione di cicatrici gliali [20].
Nelle **epilessie post traumatiche**, relativamente meno frequenti, la severità del danno, la localizzazione in sede temporale e la comparsa di crisi precoci rappresentano i principali fattori predittivi di rischio [22]. Il modello fisiopatologico è sovrapponibile a quello dell'epilessia post stroke. Si riportano infatti il contributo dell'interruzione della barriera ematoencefalica, della neuroinfiammazione, della riorganizzazione dei circuiti neurali con plasticità disadattiva, della neurogenesi aberrante e delle alterazioni epigenetiche. È interessante notare che le cicatrici gliali, che sono espressione di un insulto cerebrale esogeno, e che si osservano sia nelle forme post stroke che in quelle post traumatiche, raramente si associano allo sviluppo di crisi epilettiche quando sono il risultato di interventi neurochirurgici [10].

FORME INFETTIVE

Le infezioni cerebrali sono tra le più frequenti cause di crisi epilettiche ed epilessia in tutto il mondo, in particolar modo nei Paesi in via di sviluppo. In particolare, è frequente l'associazione tra epilessia e malaria, o infestazioni da *Toxocara canis*, *Toxoplasma gondii*, *Onchocerca volvulus* e *Taenia solium*. Nelle aree endemiche, fino al 30% dei pazienti che presenta crisi ha una neurocisticercosi [23]. Le crisi possono essere determinate da numerosi meccanismi, tra cui l'effetto diretto dell'infezione/infestazione e del danno al tessuto cerebrale, la produzione di tossine da parte dell'organismo e la risposta infiammatoria. Gravi infezioni sistemiche, anche in assenza di un coinvolgimento cerebrale diretto (encefalopatie in corso di sepsi) possono predisporre allo sviluppo di crisi mediante piressia, rilascio di citochine, disfunzioni metaboliche e innesco di risposte autoimmuni [24].

FORME METABOLICHE

Gli errori congeniti del metabolismo possono manifestarsi a qualsiasi età. Tuttavia l'esordio avviene generalmente in età infantile e pertanto, esse esulano da questa trattazione. Nell'adulto e nell'anziano l'insorgenza di crisi epilettiche su base metabolica è più caratteristicamente determinata da cause metaboliche acquisite che possono manifestarsi a seguito dell'insufficienza di un organo (fegato, rene o pancreas), di carenze nutrizionali, malattie autoimmuni (diabete mellito di tipo I, carenza di folati), esposizione a farmaci e a tossine esogene. Generalmente queste condizioni determinano crisi sintomatiche acute (spesso un'encefalopatia acuta) piuttosto che epilessia, ad eccezione di quei casi in cui, ad esempio a seguito di ipoglicemia o iperammoniemia, si verifichino danni cerebrali permanenti [25].

FORME AUTOIMMUNI

Il legame tra epilessia e neuroinfiammazione per sindromi come l'encefalite di Rasmussen è stato ipotizzato per decenni e, negli anni '60, sono stati descritti i primi casi di encefalite limbica paraneoplastica associata ad epilessia [26]. Vi è evidenza crescente che l'immunità innata, mediante il rilascio di citochine infiammatorie come interleuchina-1β, TNF-α e TGF-β, possa svolgere un ruolo importante nello sviluppo e nel mantenimento dell'epilessia in numerose patologie, tra cui la sclerosi ippocampale e la displasia corticale focale. L'associazione tra crisi epilettiche e determinate malattie autoimmuni, come il lupus eritematoso sistemico, la sarcoidosi, la celiachia, la malattia di Behçet e di Hashimoto, è nota da tempo. I meccanismi di molte di queste associazioni non sono chiari e includono il danno vasculitico e gli squilibri metabolici [27].
Negli ultimi decenni l'identificazione di numerosi autoanticorpi associati alle crisi ha svolto un ruolo significativo nella comprensione dell'eziopatogenesi dell'epilessia autoimmune. In alcuni casi, il trigger immunologico è rappresentato da un tumore occulto sottostante, e alcune di queste risposte anticorpali sono tumore-specifiche (ad esempio, IgG ANNA-1 nel carcinoma polmonare a piccole cellule). Anche gli eventi infettivi possono rappresentare un potenziale fattore scatenante delle sindromi neurologiche autoimmuni, come evidenziato dall'associazione tra l'encefalite virale da herpes simplex e l'encefalite NMDA-R [25].
Gli autoanticorpi possono essere diretti contro antigeni localizzati sulla superficie cellulare o intracellulari, con differenze nella patogenesi e nelle implicazioni terapeutiche. Le crisi associate ad autoanticorpi diretti contro antigeni di superficie rispondono bene all'immunoterapia e raramente esitano in epilessia; fanno eccezione gli anticorpi anti GABA(A)R e LGI1 che si associano a forme in grado

di cronicizzare. Al contrario, le crisi associate ad autoanticorpi diretti contro antigeni intracellulari, come gli anticorpi paraneoplastici (anti-Hu, Ma, CRMP2 e anti-GAD65), i cui meccanismi patogenetici coinvolgono la risposta T citotossica, rispondono scarsamente all'immunosoppressione ed evolvono frequentemente in epilessia [10].
Infine, benché la classificazione ILAE non definisca la neurodegenerazione come categoria eziologica separata, la malattia di Alzheimer e altri disordini neurodegenerativi rappresentano cause sempre più riconosciute di epilessia negli adulti. Tuttavia, non è sempre chiaro se questa associazione sia casuale, se sia il risultato del processo fisiopatologico neurodegenerativo sottostante o se sia semplicemente secondaria alla morte neuronale e alla conseguente interruzione delle reti neurali [10]. Studi epidemiologici hanno mostrato un aumento del rischio di epilessia nei pazienti con malattia di Alzheimer e di Parkinson. È stato osservato che la malattia di Alzheimer ad esordio precoce, che più probabilmente è geneticamente determinata, si associa ad un rischio molto più elevato di epilessia rispetto a quello associato alla malattia di Alzheimer a esordio tardivo. Infine, recenti evidenze indicano che alterazioni della proteina amiloide e della tau, simili a quelle che si verificano nella malattia di Alzheimer, possano contribuire alla compromissione cognitiva dei pazienti con epilessia del lobo temporale farmacoresistente, suggerendo un'interazione bidirezionale tra epilessia e malattia di Alzheimer [28].

Bibliografia

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W et al. *Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. Epilepsia 2005; 46: 470–472. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x.
2. Pitkänen A, Engel J. *Past and Present Definitions of Epileptogenesis and Its Biomarkers.* Neurotherapeutics 2014; 11: 231–241. doi:10.1007/s13311-014-0257-2.
3. Avoli M. *Inhibition, oscillations and focal seizures: An overview inspired by some historical notes.* Neurobiol Dis 2019; 130. doi:10.1016/j.nbd.2019.104478.
4. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ et al. *Epilepsy*. Nat Rev Dis Prim 2018; 4. doi:10.1038/nrdp.2018.24.
5. Pitkänen A, Lukasiuk K, Edward Dudek F et al. Epileptogenesis. Cold Spring Harb. Perspect Med 2015; 5. doi:10.1101/cshperspect.a022822.
6. De Caro C, Iannone LF, Citraro R, et al. *Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy?* Neurosci Biobehav Rev 2019; 107: 750–764. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.10.002.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.* Epilepsia 2017; 58: 522–530. doi:10.1111/epi.13670.
8. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ et al. *Epilepsy in adults.* Lancet 2019; 393: 689–701. doi:10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
9. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. *ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology*. Epilepsia 2017; 58: 512–521. doi:10.1111/epi.13709.
10. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I et al. *The aetiologies of epilepsy.* Epileptic Disord 2021; 23: 1–16. doi:10.1684/epd.2021.1255.
11. Bosak M, Słowik A, Kacorzyk R et al. *Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice - A cohort study.* Epilepsy Behav 2019; 96: 28–32. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.045.
12. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. *Epilepsy in older people*. Lancet 2020; 395: 735-748. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8.
13. van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. *Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management.* Lancet Neurol 2007; 6: 421–430. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5.
14. Pace A, Bove L, Innocenti P et al. *Epilepsy and gliomas: incidence and treatment in 119 patients.* J Exp Clin Cancer Res 1998;17(4): 479.
15. Chen DY, Chen CC, Crawford JR et al. *Tumor-related epilepsy: epidemiology, pathogenesis and management.* J. Neurooncol 2018; 139: 13-21. doi:10.1007/s11060-018-2862-0.
16. Goldstein ED, Feyissa AM. *Brain tumor related-epilepsy.* Neurol Neurochir Pol 2018; 52: 436–447. doi:10.1016/j.pjnns.2018.06.001.
17. You G, Sha Z, Jiang T. *The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment.* Seizure 2012; 21: 153–159. doi:10.1016/j.seizure.2011.12.016.
18. Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N et al. *How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy.* Epileptic Disord 2020; 22: 252–263. doi:10.1684/epd.2020.1159.
19. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. *Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors.* Epilepsia 2016; 57: 1205–1214. doi:10.1111/epi.13448.
20. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. *Development of epilepsy after ischaemic stroke*. Lancet Neurol 2016; 15:

185–197. doi:10.1016/S1474-4422(15)00248-3.
21. Leo A, De Caro C, Nesci V et al. *Modeling poststroke epilepsy and preclinical development of drugs for poststroke epilepsy*. Epilepsy Behav 2020; 104: 106472. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106472.
22. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB et al. *Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study.* Lancet 2009; 373: 1105–1110. doi:10.1016/S0140-6736(09)60214-2.
23. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I et al. *Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies.* Lancet Neurol 2013; 12: 253–63. doi:10.1016/S1474-4422(13)70003-6.
24. Vezzani A, Fujinami RS, White HS et al. *Infections, inflammation and epilepsy.* Acta Neuropathol 2016; 131: 211–234. doi:10.1007/s00401-015-1481-5.
25. Angel MJ, Young GB. *Metabolic Encephalopathies.* Neurol Clin 2011; 29: 837–882. doi:10.1016/j.ncl.2011.08.002.
26. Husari KS, Dubey D. *Autoimmune Epilepsy.* Neurotherapeutics 2019; 16: 685–702. doi:10.1007/s13311-019-00750-3.
27. Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A et al. *The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications.* Brain 2021; 144: 372–390. doi:10.1093/brain/awaa362.
28. Gourmaud S, Shou H, Irwin DJ et al. Alzheimer-like amyloid and tau alterations associated with cognitive deficit in temporal lobe epilepsy. Brain 2020; 143: 191–209. doi:10.1093/brain/awz381.

ASPETTI GENETICI

Alessia Giugno, Francesco Fortunato, Antonio Gambardella

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Scuola di Medicina; Università Magna Graecia, Catanzaro

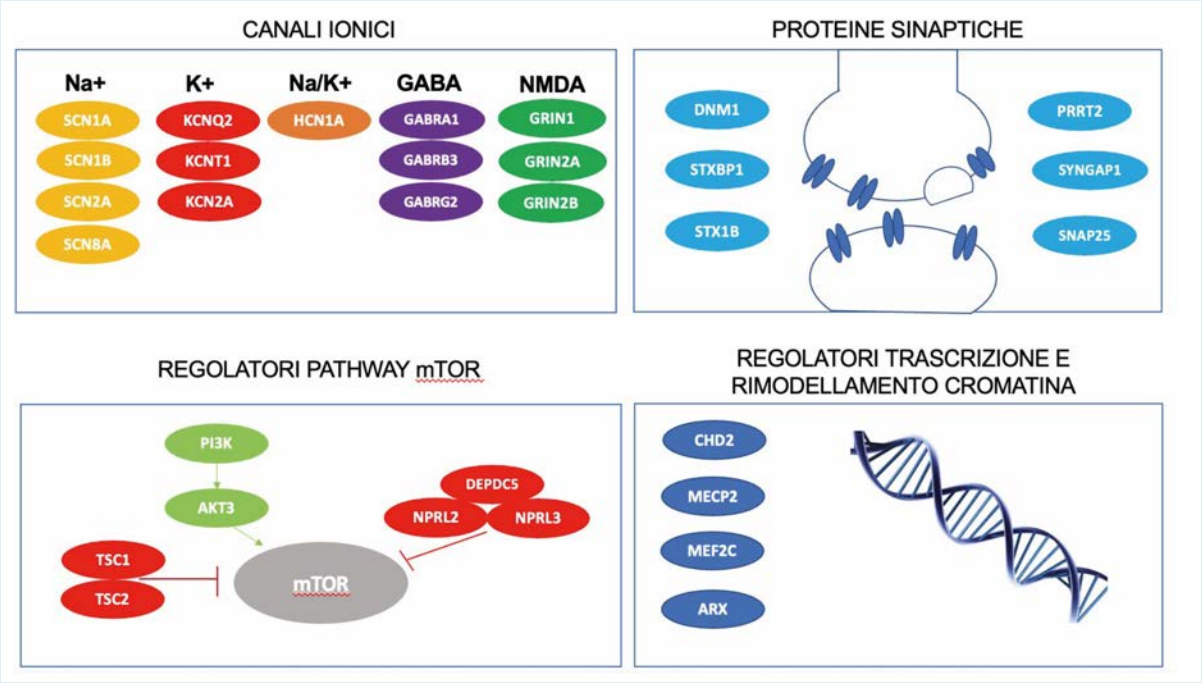
Negli ultimi anni lo sviluppo di innovative tecniche di sequenziamento del genoma, denominate sequenziatori Next Generation Sequencing (NGS), ha consentito l'identificazione di centinaia di geni associati ad epilessia con notevoli progressi nella comprensione dei meccanismi di epilettogenesi [1]. Questi avanzamenti stanno determinando un cambiamento di paradigma nella terapia delle epilessie verso la "medicina di precisione", che mira ad ottenere cure individualizzate anche di prevenzione [2]. L'ultima classificazione della Lega Internazionale contro l'Epilessia sottolinea appunto il ruolo cruciale dell'etiologia genetica nella diagnosi delle varie sindromi epilettiche con le relative implicazioni prognostiche e terapeutiche [3].
Il primo gene identificato in epilessia è stato *CHRNA4*, associato all'epilessia focale autosomico-dominante con crisi ipermotorie in sonno, prima conosciuta come epilessia frontale notturna [4]. Sono stati poi individuati diversi geni codificanti per lo più per canali ionici, quali *KCNQ2* e *KCNQ3* nell'epilessia neonatale familiare benigna, *SCN2A* nell'epilessia neonatale-infantile familiare benigna, *LGI-1* nell'epilessia focale autosomica-dominante con crisi uditive [1]. Successivamente, gli studi genetici hanno evidenziato l'importante contributo del pathway mTOR nella patogenesi dell'epilessia **(FIGURA 2)** [5]. In particolare, mutazioni del gene *DEPDC5*, che fa parte del complesso mTOR, sono ora riconosciute come una causa comune di epilessie focali familiari, ancorché associate a turbe della corticogenesi [6]. Inoltre, vi sono crescenti evidenze che mutazioni somatiche in mTOR possano rappresentare una delle principali cause genetiche di epilessia farmacoresistente [1,5].
I maggiori successi nell'identificazione di geni/epilessia sono stati ottenuti nelle encefalopatie dello sviluppo ed epilettiche con lo studio dei trios, che hanno consentito di individuare mutazioni patogene de novo [1]. Dal crescente numero di varianti de novo deriva il problema dell'interpretazione delle varianti geniche [1]. In media, un esoma umano contiene migliaia di varianti, il cui significato dipende da differenti caratteristiche, quali la frequenza nella popolazione, la segregazione nella famiglia, la loro funzionalità [1]. Si è inoltre ampliato lo spettro fenotipico delle sindromi epilettiche, suggerendo l'estrema variabilità e la complessa relazione genotipo-fenotipo, ulteriormente favorita da fenomeni quali mosaicismo e penetranza incompleta. La variabilità della presentazione clinica si manifesta, inoltre, nell'alto tasso di comorbidità in individui con epilessia rispetto alla popolazione generale, con frequente compromissione della sfera cognitivo-comportamentale e psichica [1-3].
Gli studi coordinati da Epi4K Consortium e da EuroEPINOMICS hanno dimostrato che le varianti rare di geni coinvolti in epilessie monogeniche contribuiscono al rischio genetico anche nelle forme più comuni di epilessia [7]. Inoltre, studi con analisi del rischio poligenico hanno dimostrato che le varianti comuni sono alla base di circa un quarto delle forme di epilessia, un terzo delle quali sono epilessie generalizzate genetiche [8,9]. Al contempo, le varianti comuni sembrerebbero concorrere all'eterogeneità fenotipica. Anche nelle epilessie focali si sta delineando una complessa architettura poligenica. Infatti, sono stati individuati 16 loci genici significativi per l'epilessia, di cui

11 di nuova scoperta, che hanno differenti funzioni biologiche e svolgono un ruolo nella regolazione epigenetica dell'espressione genica nel cervello [9]. Sulla base di tali evidenze, si ritiene che nel complesso vi sia un contributo genetico in più del 70% delle sindromi epilettiche [1]. L'identificazione di tali varianti può avere un ruolo prognostico poiché, in base all'analisi del rischio poligenico, è possibile predire il rischio di sviluppare epilessia dopo una prima crisi non provocata [1].

loro volta favoriscono l'insorgenza di crisi epilettiche e di conseguenze a lungo termine, quali perdita neuronale, alterazioni gliali e neuroinfiammazione, insite nel meccanismo di epilettogenesi [11].

In conclusione, è verosimile che il sequenziamento dell'intero genoma entrerà probabilmente nel prossimo futuro nella pratica clinica in epilessia. Tuttavia, questi test non riconoscono tutti i possibili aspetti genetici associati ad epilessia e potrebbero essere indicati ulteriori

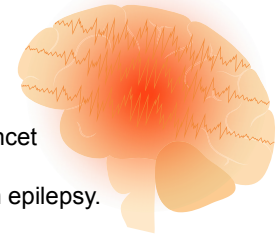
FIGURA 2 Potenziali target neurobiologici nelle epilessie



Note: Gli avanzamenti nella ricerca genetica in epilessia hanno contribuito a delineare potenziali target neurobiologici di malattia. Oltre ai geni codificanti nei canali ionici e nei recettori trasmembrana, sono attualmente implicati nella genesi delle epilessie anche geni codificanti proteine sinaptiche, geni che regolano pathway di sopravvivenza e proliferazione cellulare come mTOR e geni che agiscono direttamente regolando la trascrizione genica tramite il rimodellamento cromatinico. Tali scoperte stanno determinando un cambiamento di paradigma terapeutico in epilessia verso una "medicina di precisione".

Nuovi meccanismi genetici sono alla base dell'epilessia mioclonica familiare dell'adulto, in cui sono state identificate espansioni introniche del pentanucleotide TTTCA/TTTTA in differenti geni [10]. Ciò suggerirebbe un nuovo paradigma di malattia non più gene-specifica, ma espansione-specifica [10]. La genetica verosimilmente riveste un peso cruciale anche nelle forme acquisite di epilessia, in cui è stato ipotizzato il meccanismo di "second hit". Secondo questo meccanismo, la predisposizione genetica aumenterebbe il rischio di sviluppare crisi epilettiche a seguito di un insulto cerebrale [1]. I dati provenienti da modelli animali di epilessia genetica o acquisita dimostrano come i cambiamenti trascrittomici ed epigenetici siano alla base delle modifiche dei canali ionici e recettoriali, che a

test. Ad esempio, i microarray cromosomici rimangono importanti per il rilevamento delle varianti del numero di copie, particolarmente rilevanti per i pazienti con epilessia con disabilità intellettiva o anomalie congenite. Rimangono da chiarire alcuni punti fondamentali, soprattutto l'interpretazione delle varianti geniche, in particolare quelle di incerto significato, che dovrebbero essere esaminate periodicamente al fine di una definitiva classificazione, e l'analisi della correlazione genotipo-fenotipo. Ancora più importante, si va sempre più consolidando l'evidenza che le varianti genetiche rare e comuni identificate non sono di per sé causa diretta di patologia, ma conferiscono un aumentato rischio di malattia all'interno di complessi sistemi neurobiologici.



Bibliografia

1. Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. Lancet Neurol 2020; 19: 93-100. doi:10.1016/S1474-4422(19)30269-8
2. Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. Nat Rev Neurol 2020; 16: 674–88. doi: 10.1038/s41582-020-0409-4
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia 2017 Apr;58(4):512-521. doi: 10.1111/epi.13709
4. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 1995; 11: 201-3. doi: 10.1038/ng1095-201
5. Moloney PB, Cavalleri GL, Delanty N. Epilepsy in the mTORopathies: opportunities for precision medicine. Brain Commun 2021; 3: fcab222. doi: 10.1093/braincomms/fcab222
6. Picard F, Makrythanasis P, Navarro V et al. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Neurology 2014; 82: 2101-6. doi: 10.1212/WNL.0000000000000488
7. Epi4K Consortium, Epilepsy Phenome/Genome Project. Ultra-rare genetic variation in common epilepsies: a case-control sequencing study. Lancet Neurol 2017; 16: 135–43. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30359-3
8. May P, Girard S, Harrer M et al. Rare coding variants in genes encoding GABAA receptors in genetic generalised epilepsies: an exome-based case-control study. Lancet Neurol 2018; 17: 699-708. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30215-1
9. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the common epilepsies. Nat Commun 2018; 9: 5269. doi:10.1038/s41467-018-07524-z
10. Ishiura H, Doi K, Mitsui J et al. Expansions of intronic TTTCA and TTTTA repeats in benign adult familial myoclonic epilepsy. Nat Genet 2018; 50: 581-590. doi: 10.1038/s41588-018-0067-2
11. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ et al. Epilepsy. Nat Rev Dis Primers 2018; 4: 18024. doi: 10.1038/nrdp.2018.24

IN BREVE

La diagnosi è una parte fondamentale della presa in carico del paziente con epilessia. Visto l'impatto della patologia, anche in ambito sociale, il percorso diagnostico deve essere estremamente rigoroso.
In un paziente con sospetta crisi epilettica di nuova insorgenza, il primo step è la raccolta accurata dei dati anamnestici, ottenendo le informazioni sia dal paziente che dai testimoni. Parte integrante del percorso è anche l'esame video-EEG. L'imaging diagnostico, la TC in prima battuta, è utile per indagare le cause dell'epilessia, ma anche per impostare un corretto approccio terapeutico

GLI AUTORI

Sara Gasparini*, Angelo Pascarella*, Vittoria Cianci, Enrica De Santis*, Edoardo Ferlazzo*, Umberto Aguglia***

* *Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Scuola di Medicina; Università Magna Graecia, Catanzaro*

** *UO di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria*

SYNOPSIS EPILESSIE

Percorso diagnostico

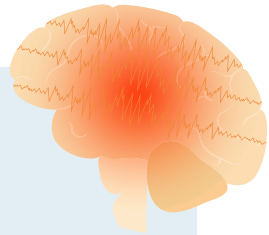
DIAGNOSI CLINICA E STRUMENTALE

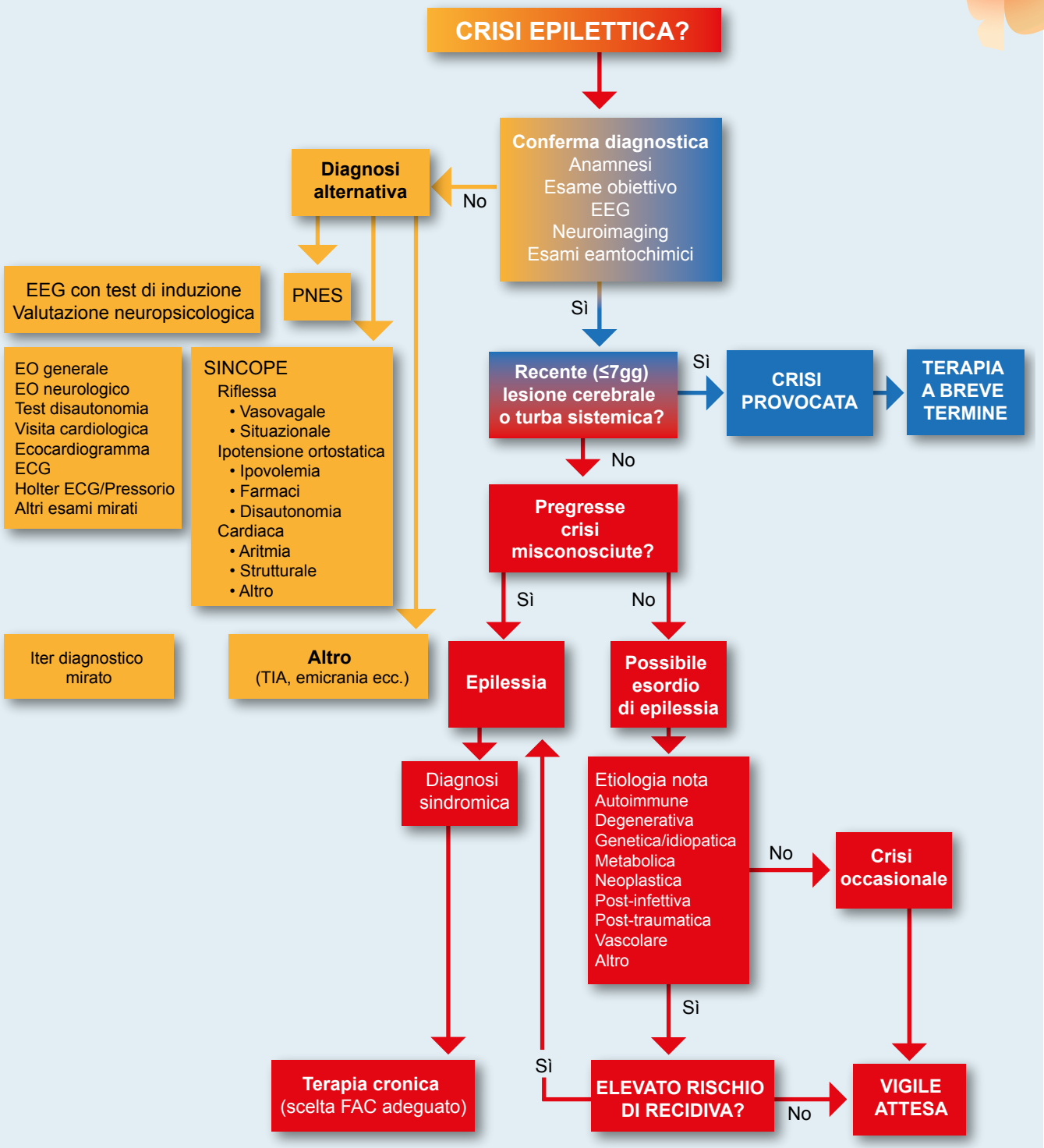
La diagnosi di epilessia comporta una serie di importanti implicazioni con un notevole impatto non solo a livello terapeutico e psicologico, ma anche sociale ed economico per il paziente. Pertanto, è fondamentale un elevato rigore diagnostico. Si stima che nel 20-30% degli adulti la diagnosi di epilessia sia formulata erroneamente [1].
Nella valutazione del paziente con sospetta crisi epilettica di nuova insorgenza, un corretto approccio diagnostico **(FIGURA 1)** deve:
1) accertare la natura epilettica dell'evento critico, con una accurata diagnosi differenziale che escluda eventi critici di natura non epilettica **(TABELLE 1 e 2)**;
2) determinare se si tratti di una crisi sintomatica acuta o di una crisi non provocata, definirne l'eziologia **(FIGURA 2)** e stimare il rischio di ricorrenza;
3) accertare che si tratti realmente della prima crisi [1-5];
4) definire il tipo di crisi (focale, generalizzata o ad esordio sconosciuto; a consapevolezza integra o compromessa; a esordio motorio o non motorio).
La diagnosi di epilessia si basa essenzialmente sui dati anamnestici [6,7]. L'obiettivo iniziale della raccolta anamnestica deve essere focalizzato alla ricostruzione della semiologia dell'evento critico, ottenendo le informazioni sia dal paziente che dagli eventuali testimoni. Oltre che la dettagliata raccolta delle manifestazioni soggettive e oggettive che caratterizzano l'evento (manifestazioni motorie, sensoriali, vegetative, psichiche, compromissione della consapevolezza ecc.) e la sua durata (secondi o pochi minuti), vanno accuratamente indagati il contesto (con particolare attenzione alla condizione di veglia o sonno), potenziali circostanze o fattori predisponenti (privazione di sonno, esposizione a luci intermittenti, abuso di alcolici), segni e sintomi antecedenti, concomitanti e seguenti il riferito evento critico (ad esempio, pallore, cianosi, morsus linguale, incontinenza sfinterica, confusione post-critica, afasia o paresi post-critica) [1,5-8]. Nella raccolta dell'anamnesi è necessario ricercare la presenza di eventuali crisi misconosciute (non diagnosticate o non spontaneamente

TABELLA 1 Principali patologie da considerare nella diagnosi differenziale di una crisi epilettica in soggetti adulti

SINCOPI
CRISI PSICOGENE
TIA
AURA EMICRANICA
AMNESIA GLOBALE TRANSITORIA
DISTURBI PAROSSISTICI DEL MOVIMENTO: DISCINESIE PAROSSISTICHE, DISTONIE PAROSSISTICHE, CRISI OCULOGIRE, EMISPASMO FACIALE ECC.
PARASONNIE
ATTACCHI DI PANICO
AMYLOID SPELLS
CATAPLESSIA
DISTURBI FITTIZI

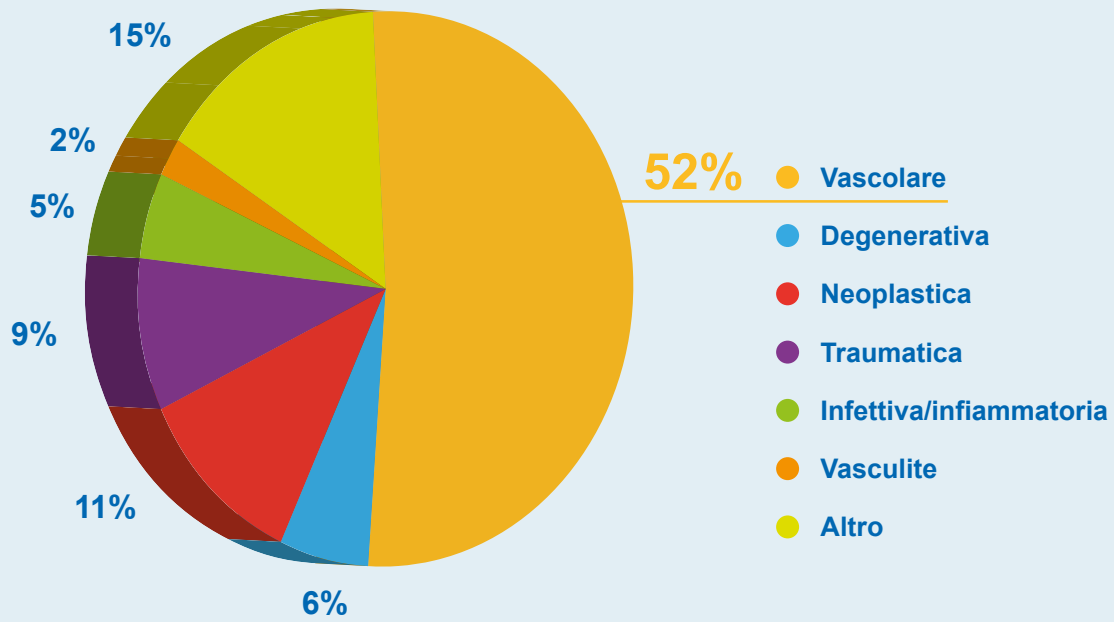
FIGURA 1 **Algoritmo diagnostico in caso di sospetta prima crisi epilettica**





Note: ECG, elettrocardiogramma; EEG, elettroencefalogramma; EO, esame obiettivo; FAC, farmaco anti-crisi; PNES, crisi psicogene non epilettiche; TIA, attacco ischemico transitorio

FIGURA 2 **Principali etiologie delle epilessie ad insorgenza nell'adulto e nell'anziano**



riferite dal paziente), quali mioclonie, perdita transitoria del contatto, allucinazioni uditive o visive, derealizzazione, depersonalizzazione, sensazione epigastrica ascendente, déjà-vu, déjà-vecu ecc. L'occorrenza di aura vegetativa e déjà-vu, ad esempio, può rimanere misconosciuta per mesi o anni prima che sia eseguita una corretta diagnosi di epilessia temporale mesiale ad insorgenza nell'età adulta [9]. Nel soggetto anziano sono più frequenti le crisi focali rispetto alle crisi generalizzate e ciò può portare ad una maggiore difficoltà diagnostica soprattutto nel caso in cui le crisi si manifestino in modo poco usuale (quale "caduta", "confusione", "capogiri"). La presenza di comorbidità (declino cognitivo, cardiopatia, depressione, malattia cerebrovascolare, disordini del movimento) può rendere ancora più complicata la diagnosi differenziale [10], in particolare con le sincopi e le crisi funzionali o psicogene. L'anamnesi familiare (una storia familiare positiva per crisi rappresenta un fattore di rischio) e personale remota (pregressa sofferenza intrauterina o perinatale, ritardo dello sviluppo psicomotorio, abuso di alcol o di altre sostanze ecc.) completano l'indagine anamnestica [7]. Talora, una registrazione video eseguita con uno smartphone da parte di un osservatore (più frequentemente un familiare) è di grande aiuto nel chiarire la natura e la semiologia dell'evento [3].

Le indagini ematochimiche in urgenza (glicemia, indici renali ed epatici, emocromo, elettroliti, ammoniemia, test tossicologici) sono utili per escludere un'eziologia tossico-metabolica [3,9]. Un aumento dei valori di lattato sierico può essere utile per distinguere una crisi epilettica tonico-clonico generalizzata da una sincope o una crisi psicogena, in quanto solo nel primo caso si può rilevare un aumento entro le prime due ore successive all'evento [11]. Un elettrocardiogramma (ECG) dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con sospetto di sincope cardiogena [8]. La rachicentesi è indicata soltanto in presenza di febbre o altri elementi che possano ricondurre ad un processo infettivo o infiammatorio dell'encefalo o, ancora, un'emorragia subaracnoidea non visibile in TC [8,11].

L'esame video-EEG è parte integrante dello screening diagnostico. L'EEG in emergenza è indicato nel caso di stato epilettico, mancato recupero alle condizioni basali entro 30-60 minuti, livello di coscienza fluttuante [3]. Negli altri casi, se ne raccomanda l'esecuzione nel più breve tempo possibile dalla crisi, idealmente entro 24-48 ore, periodo in cui il riscontro di anomalie epilettiformi è pari a circa il 70% dei casi [3,5]. Laddove l'EEG standard sia negativo, si raccomanda l'esecuzione dell'EEG dopo privazione ipnica, che aumenta la probabilità di registrare anomalie epilettiformi [12]. In ogni caso, va tenuto presente che un EEG intercritico normale non esclude la diagnosi di epilessia, poiché esso può rimanere persistentemente negativo

> **"Nel soggetto anziano, le crisi focali si manifestano con maggiore frequenza rispetto alle crisi generalizzate"**

TABELLA 2 Principali caratteristiche cliniche delle crisi epilettiche, sincopi e crisi psicogene

	CRISI EPILETTICA	SINCOPE	CRISI PSICOGENA
TRIGGERS	Solitamente assenti (presenti nelle crisi riflesse)	Frequenti (stazione eretta, dolore, paura intensa, procedure mediche)	Occasionale (situazioni conflittuali, stressanti)
PRODROMI	Talora presenti	Spesso presenti (offuscamento della vista, astenia diffusa, pallore, sudorazione, parestesie alle mani, ovattamento dei suoni). Spesso assenti nelle sincopi cardiogene	Talora presenti
OCCHI	Spesso aperti	Aperti, con versione dei globi oculari verso l'alto	Spesso chiusi, con opposizione all'apertura
MORSUS	Frequente nelle crisi tonico-clonico generalizzate, zona laterale	Assente	Raro, alla punta
COLORITO CUTE	Cianotico nelle crisi tonico-clonico generalizzate; variabile nelle crisi focali	Pallido (talora cianotico nelle sincopi cardiogene)	Normale
SINTOMI POST-ICTALI	Lenta ripresa	Recupero rapido (talora lento nelle sincopi cardiogene)	Variabili

in circa il 10% dei soggetti [12]. L'acquisizione sincrona dell'ECG durante l'EEG è indispensabile al fine di identificare turbe del ritmo cardiaco critiche o intercritiche. Nel follow-up del paziente in cui è stata posta diagnosi di epilessia, l'EEG andrebbe ripetuto solo se vi è un'indicazione clinica, quale ricerca di crisi subdole o infracliniche, aumento della frequenza delle crisi, sospetto di concomitanti crisi psicogene o di stato epilettico o, ancora, in caso di sospensione della terapia, per valutare la possibile ricomparsa di anomalie che potrebbero annunciare una recidiva.

Bibliografia

1. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC Jr et al. *How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations.* Epileptic Disord 2020; 22: 716-738. doi: 10.1684/epd.2020.1234.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA et al. *Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology.* Epilepsia 2017; 58: 522-530. doi: 10.1111/epi.13670.
3. Gavvala JR, Schuele SU. *New-Onset Seizure in Adults and Adolescents: A Review.* JAMA 2016; 316: 2657-2668. doi: 10.1001/jama.2016.18625.
4. Mauritz M, Hirsch LJ, Camfield P et al. *Acute symptomatic seizures: an educational, evidence-based review.* Epileptic Disord 2022; 24: 26-49. doi: 10.1684/epd.2021.1376.
5. Pohlmann-Eden B, Beghi E, Camfield C et al. *The first seizure and its management in adults and children.* BMJ 2006; 332: 339-42. doi: 10.1136/bmj.332.7537.339.
6. Wolf P, Benbadis S, Dimova PS et al. *The importance of semiological information based on epileptic seizure history.* Epileptic Disord 2020; 22: 15-31. doi: 10.1684/epd.2020.1137.
7. Beghi E, De Maria G, Gobbi G et al. *Diagnosis and treatment of the first epileptic seizure: guidelines of the Italian League against Epilepsy.* Epilepsia 2006; 47 Suppl 5: 2-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00869.x.
8. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ et al. *Epilepsy in adults*. Lancet 2019; 393: 689-701. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.
9. Labate A, Gambardella A, Andermann E et al. *Benign mesial temporal lobe epilepsy.* Nat Rev Neurol 2011; 7: 237-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.212.
10. Sen A, Jette N, Husain M et al. *Epilepsy in older people*. Lancet 2020; 395: 735-748. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33064-8.
11. Doğan EA, Ünal A, Ünal A et al. *Clinical utility of serum lactate levels for differential diagnosis of generalized tonic-clonic seizures from psychogenic nonepileptic seizures and syncope*. Epilepsy Behav 2017; 75: 13-17. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.003.
12. Hasan TF, Tatum WO. *When should we obtain a routine EEG while managing people with epilepsy?* Epilepsy Behav Rep 2021; 16: 100454. doi: 10.1016/j.ebr.2021.100454.

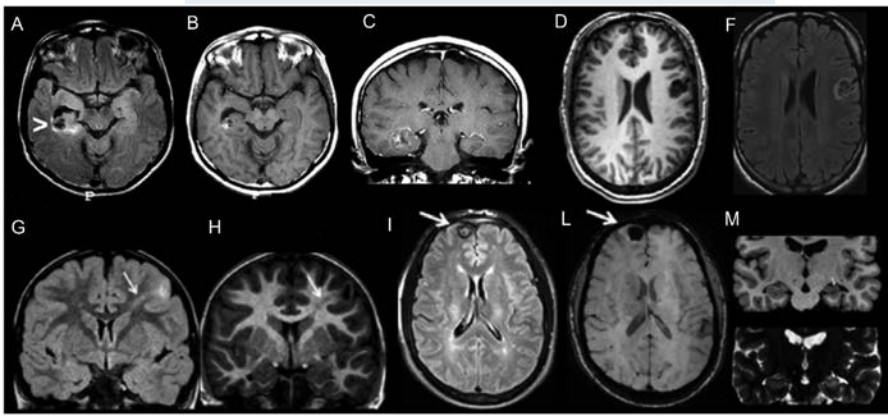
DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

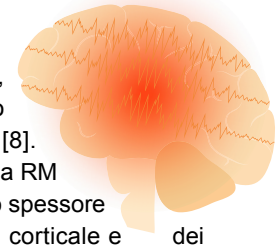
Angelo Labate*, Ilaria Sammarra, Maria Eugenia Caligiuri****

* Dipartimento BIOMORF, Scuola di Medicina, Università di Messina
** Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Scuola di Medicina, Università Magna Graecia, Catanzaro

Le cause sottostanti una crisi epilettica sono molteplici e le metodiche di diagnostica per immagini sono parte essenziale della valutazione del paziente con epilessia, sia per identificarne l'eventuale eziologia, sia per delinearne le possibili opzioni terapeutiche, come nel caso di tumori o patologie vascolari [1].
La tomografia computerizzata (TC) rappresenta la prima indagine diagnostica raccomandata nel soggetto con una prima crisi epilettica, specialmente in presenza di riscontro di segni patologici all'esame obiettivo neurologico, crisi ad esordio focale, febbre, cefalea, recente storia di trauma cranico, cambi cognitivi e comportamentali [1,2]. Questa metodica consente di identificare patologie che possono richiedere un trattamento immediato, come emorragie cerebrali, tumori, ictus [1,2]. Questi ultimi sono una frequente causa di epilessia nella popolazione adulta, soprattutto in caso di componente emorragica, diametro >10 mm, coinvolgimento della circolazione anteriore e di aree corticali, quali la corteccia parieto-temporale, il giro sopramarginale ed il giro temporale superiore [3]. Dal momento che la TC individua la causa sottostante ad una crisi focale in circa il 30% dei casi, un esame di risonanza magnetica (RM) è raccomandato nei soggetti con una prima crisi epilettica, in quelli con un'epilessia di lunga data non propriamente indagata e nei pazienti farmaco-resistenti eleggibili alla chirurgia. L'utilizzo sistematico di questa metodica non è strettamente consigliato, invece, nei casi tipici di epilessie generalizzate, come l'epilessia mioclonica giovanile, o forme focali benigne di epilessie dell'infanzia con determinate caratteristiche cliniche ed elettroencefalografiche, come l'epilessia autolimitante con punte centrotemporali [1-3]. La RM possiede un'elevata sensibilità e specificità nell'identificare lesioni correlate ad un elevato rischio di farmaco-resistenza, quali displasie corticali focali (FCD) e sclerosi dell'ippocampo (HS) [2]. Nel sospetto di patologie vascolari, infettive o tumorali, il protocollo di RM deve essere integrato con sequenze T1 con gadolinio e T2* pesate o SWI (susceptibility-weighted imaging) [2] **(FIGURA 1)**. Infatti, i gliomi a basso grado, quali gli oligodendrogliomi, sono una frequente causa di crisi epilettiche quando coinvolgenti la corteccia. Questi tumori risultano ipointensi in T1 ed iperintensi nelle sequenze T2/FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), con scarso enhancement dopo gadolinio, margini regolari e senza effetto massa [4]. I tumori neuroepiteliali disembrioblastici (DNET), fortemente ipointensi in T1 ed iperintensi in T2/FLAIR, coinvolgono spesso la corteccia (nell'80% dei casi a carico del lobo temporale), hanno un aspetto cistico o pseudocistico, sono privi di edema ed effetto massa, con rara presa di contrasto [5]. I cavernomi, causando un progressivo accumulo di emosiderina, determinano un'irritazione cronica che può determinare crisi epilettiche. Alla RM, tali malformazioni vascolari tipicamente presentano un aspetto multicistico, contenenti prodotti di degradazione dell'eme che appaiono in modo differente alle sequenze T1 e T2 a seconda del tempo trascorso dal sanguinamento, senza presa di contrasto. Le sequenze più sensibili nell'identificare accumuli di emosiderina sono la T2* e la SWI, mostrante un aumento del segnale [6]. Una recente consensus della Task Force del Neuroimaging ha proposto un protocollo strutturale minimo, applicabile sia a soggetti adulti che bambini con epilessia, da eseguire e ripetere ove necessario, denominato HARNESS-MRI (Harmonized

FIGURA 1 **Immagini FLAIR assiale (A), T1 assiale (B) e T1 coronale dopo somministrazione di gadolinio (C) una di un oligodendroglioma del corno temporale destro adiacente all'ippocampo con una lieve presa di contrasto [1]; immagine assiale FLAIR (D) e T1 (F) di un DNET con tipico aspetto policistico localizzato nel giro frontale inferiore di sinistra [5]; FDC di tipo II a carico del lobo frontale sinistro con un'iperintensità in FLAIR (G) ed un'ipointensità in T1 (H) cortico-sottocorticale con transmantle sign [9]; immagine FLAIR (I) e SWI (L) di un cavernoma in regione frontale destra [1]; sclerosi dell'ippocampo destro con atrofia e ipointensità in T1 (M, immagine in alto) ed iperintensità in T2 (M, immagine in basso) [2].**





Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences-Magnetic Resonance Imaging) e comprendente l'esecuzione di tre sequenze principali, e ovvero: una T1 volumetrica con voxel isotropico ad alta risoluzione millimetrica al fine di consentire un ottimale studio della morfologia ed anatomia cerebrale; una FLAIR volumetrica ad alta risoluzione con voxel isotropico, indicata nel ricercare alterazioni di segnale legate a gliosi, non raccomandata in neonati o bambini di età inferiore ai 24 mesi per l'incompleta mielinizzazione; una T2 2D coronale, con risoluzione sub-millimetrica, acquisita lungo l'asse maggiore dell'ippocampo al fine di discriminare il corno d'Ammone (CA) dal giro dentato [2].
La HS [7], reperto istopatologico più comune nell'epilessia focale del lobo temporale, viene classificata in tre diversi sottotipi a seconda che l'atrofia delle cellule piramidali e la gliosi astrocitica interessino le sezioni CA1 e CA4 (tipo 1), la CA1 (tipo 2) e la CA4 (tipo 3). Alla RM, classici segni di HS comprendono atrofia ippocampale con perdita della struttura interna e iperintensità di segnale in T2. Caratteristiche addizionali possono includere l'atrofia omolaterale del fornice, del corpo mammillare e del polo lobo temporale [2]. Sebbene il grado di atrofia ippocampale correli con la severità della perdita neuronale, la semplice ispezione visiva non consente di differenziare la HS nei suoi tre sottotipi. La HS può associarsi a FCD, costituendo la cosiddetta "doppia patologia". Le FCD vengono classificate in sottotipi in base alla presenza di alterazioni dell'architettura degli strati corticali (tipo I e III) isolate o combinate a cellule giganti ed aberrazioni morfologiche, quali neuroni dismorfici giganti (tipo IIA) e cellule balloniformi (tipo IIB) [8].
Caratteristiche suggestive di FCD alla RM includono un incremento focale dello spessore corticale, alterazioni della girazione corticale e dei solchi, sfocatura dell'interfaccia sostanza grigia-bianca (blurring), iperintensità in T2/FLAIR della sostanza grigia a forma di triangolo estesa verso il ventricolo omolaterale (transmantle sign) [8,9].
Metodiche di medicina nucleare, quali la tomografia ad emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) possono contribuire a diagnosticare le FCD ad imaging negativo, mostrando ipometabolismo nella regione displasica. Questa metodica può inoltre supportare la localizzazione della HS, anch'essa ipometabolica, e la diagnosi differenziale dei tumori cerebrali. La tomografia computerizzata ad emissione di singoli fotoni (SPECT) localizza il focolaio epilettogeno mostrando un'area di aumentata perfusione [10].
Crescenti evidenze dimostrano che l'epilessia focale rientra tra le malattie di network. Infatti, le metodiche di post-processing di RM, come la cortical thickness o tract-based spatial statistics (TBSS), rivestono un ruolo sempre maggiore nell'individuare diffusi cambiamenti di spessore corticale e connettività strutturale coinvolgenti aree anche distanti dal focus epilettogeno, così come progressive modifiche del volume cerebrale in soggetti affetti da epilessia [11,12].

Bibliografia

1. Di Francesco JC, Labate A, Romoli M, et al. Clinical and instrumental characterization of patients with late-Onset epilepsy. Front Neurol 2022;13:851897. doi: 10.3389/fneur.2022.851897.
2. Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH et al. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. Epilepsia 2019; 60: 1054-1068. doi: 10.1111/epi.15612
3. Labate A, Gambardella A, Andermann E et al. Benign Mesial Temporal Lobe Epilepsy 2011; 7:237-40. doi: 10.1038/nrneurol.2010.212.
4. Schäfer ML, Maurer MH, Synowitz M et al. Low-grade (WHO II) and anaplastic (WHO III) gliomas: differences in morphology and MRI signal intensities. Eur Radiol 2013; 23:2846-53. doi: 10.1007/s00330-013-2886-y
5. Chassoux F, Daumas-Duport C. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: where are we now? Epilepsia 2013;54 Suppl 9:129-34. doi: 10.1111/epi.12457
6. Rosenow F, Alonso-Vanegas MA, Baumgartner C, et al; Surgical Task Force, Commission on Therapeutic Strategies of the ILAE. Cavernoma-related epilepsy: review and recommendations for management--report of the Surgical Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2013; 54:2025-35. doi: 10.1111/epi.12402.
7. Labate A,Ventura P, Gambardella A et al. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic "benign" temporal lobe epilepsy. Neurology 2006; 28; 66:562-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000198208.59347.96.
8. Najm I, Lal D, Alonso Vanegas M et al. The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. Epilepsia 2022; 63: 1899-1919. doi: 10.1111/epi.17301. doi: 10.1111/epi.17301
9. Severino M, Geraldo AF, Utz N et al. Definitions and classification of malformations of cortical development: practical guidelines. Brain 2020; 143: 2874-2894. doi: 10.1093/brain/awaa174.
10. Kuruva M, Moncayo VM, Peterson RB. PET and SPECT Imaging of Epilepsy: Technical Considerations, Pathologies, and Pitfalls. Semin Ultrasound CT MR. 2020; 41: 551-561. doi: 10.1053/j.sult.2020.08.009.
11. Whelan CD, Altmann A, Botía JA et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. Brain 2018; 141: 391-408. doi: 10.1093/brain/awx341.
12. Hatton SN, Huynh KH, Bonilha L et al. White matter abnormalities across different epilepsy syndromes in adults: an ENIGMA-Epilepsy study. Brain 2020; 143: 2454-2473. doi: 10.1093/brain/awaa200.

IN BREVE

L'approccio terapeutico al paziente con epilessia è molto complesso e richiede la valutazione di molteplici fattori. Innanzitutto va stabilita la necessità o meno di intraprendere un trattamento farmacologico sulla base del rischio di recidiva, dei potenziali effetti avversi legati alla terapia, nonché delle richieste/esigenze del paziente.
Oggi il clinico dispone di un ampio ventaglio di opzioni di trattamento con meccanismo d'azione differente. La scelta del farmaco anti-crisi (FAC) più appropriato dovrebbe rientrare in un'ottica di personalizzazione della cura che tenga conto delle caratteristiche del paziente e del tipo di FAC

GLI AUTORI

Edoardo Ferlazzo*, Sabrina Neri*, Angelo Pascarella*, Sara Gasparini*, Vittoria Cianci, Umberto Aguglia***

* *Centro Regionale Epilessie, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria; Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Scuola di Medicina; Università Magna Graecia, Catanzaro*

** *UO di Neurologia, Grande Ospedale Metropolitano di Reggio Calabria*

SYNOPSIS EPILESSIE

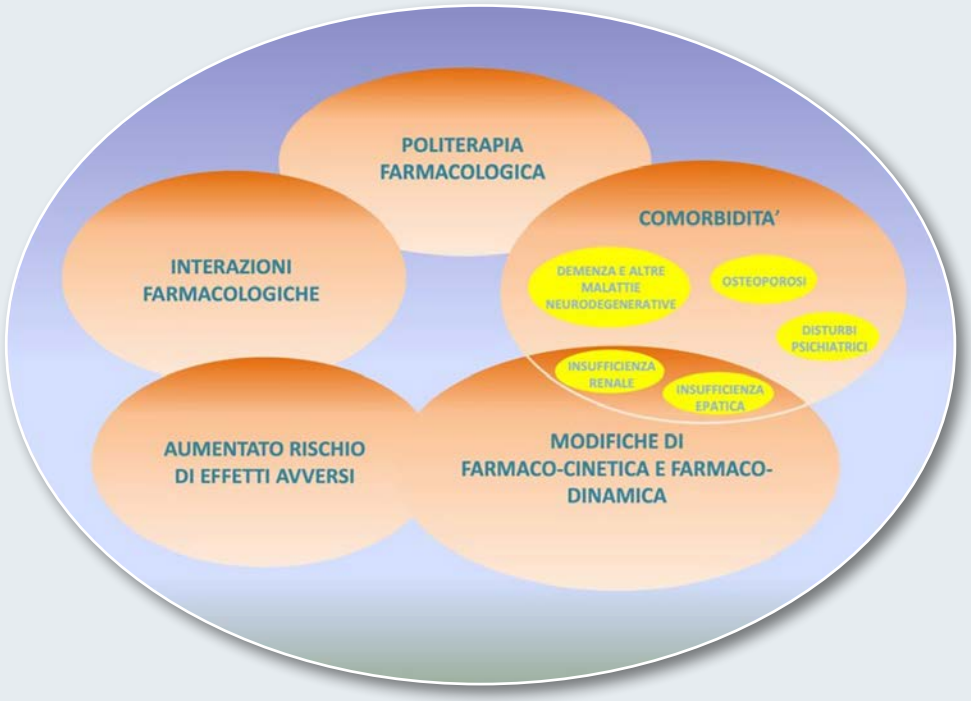
Strategie e prospettive terapeutiche

La decisione dell'introduzione di un trattamento farmacologico per l'epilessia nei soggetti adulti e anziani e la successiva scelta del più appropriato farmaco anti-crisi (FAC) può rivelarsi molto complessa. Generalmente la scelta di iniziare una terapia con un FAC è subordinata all'occorrenza di almeno due crisi epilettiche non provocate. Tuttavia, alla luce della nuova definizione di epilessia [1], iniziare il trattamento anche dopo un'unica crisi non provocata è possibile nei pazienti in cui sussista un rischio di oltre il 60% a 10 anni di una seconda crisi [2]. Nel processo decisionale è sempre fondamentale coinvolgere attivamente il paziente e valutare tutti gli elementi che possano condurre alla scelta di intraprendere o procrastinare l'inizio della terapia. Ad esempio, sarà ugualmente corretto prescrivere un FAC ad un paziente che desidera ridurre al minimo il rischio del ripresentarsi di una crisi a causa di circostanze personali (es. necessità di guidare un veicolo, problematiche lavorative ecc.), così come avere un atteggiamento più attendista nel caso di un rischio basso di recidiva a fronte dei potenziali effetti avversi e dei risvolti psicosociali connessi ad una terapia cronica. Stabilita la necessità di intraprendere la terapia, il passo successivo riguarda la scelta, parimenti complessa, del FAC. Il medico è infatti chiamato ad individuare, all'interno di un armamentario terapeutico divenuto sempre più ampio e variegato nel corso degli anni, la terapia più adeguata al singolo paziente. Tale scelta va eseguita considerando molteplici variabili, correlate sia alle caratteristiche del paziente (tipo di crisi, tipo di epilessia, etiologia, sesso, età, comorbidità e terapie concomitanti ecc.) **(FIGURA 1)** che al tipo di farmaco (efficacia, tollerabilità, farmacocinetica, interazioni farmacologiche, costi ecc.). Ovviamente, la corretta presa in carico terapeutica del paziente non può prescindere da un'informazione chiara su diagnosi e prognosi dell'epilessia, sulle motivazioni del trattamento, sui suoi potenziali effetti secondari e conseguenze a breve e lungo termine, al fine di poter garantire la massima aderenza del paziente.

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il trattamento con un FAC in monoterapia, solitamente, è in grado di controllare l'insorgenza di nuove crisi in circa il 60% dei pazienti [3]. Pertanto, la scelta del primo farmaco può risultare determinante. Soprattutto nei soggetti anziani, al fine di minimizzare il rischio di eventi avversi, la posologia del farmaco deve essere incrementata gradualmente (fase di titolazione, la cui durata varia in base al tipo di farmaco), in accordo all'assioma "inizia con poco, vai lentamente", sino a raggiungere la dose di mantenimento. In tale ottica, è indispensabile avvertire il paziente riguardo l'eventuale transitorietà di tali effetti avversi ed evitare la sospensione arbitraria del farmaco. Di regola, in caso di fallimento (mancata efficacia o intollerabili effetti collaterali)

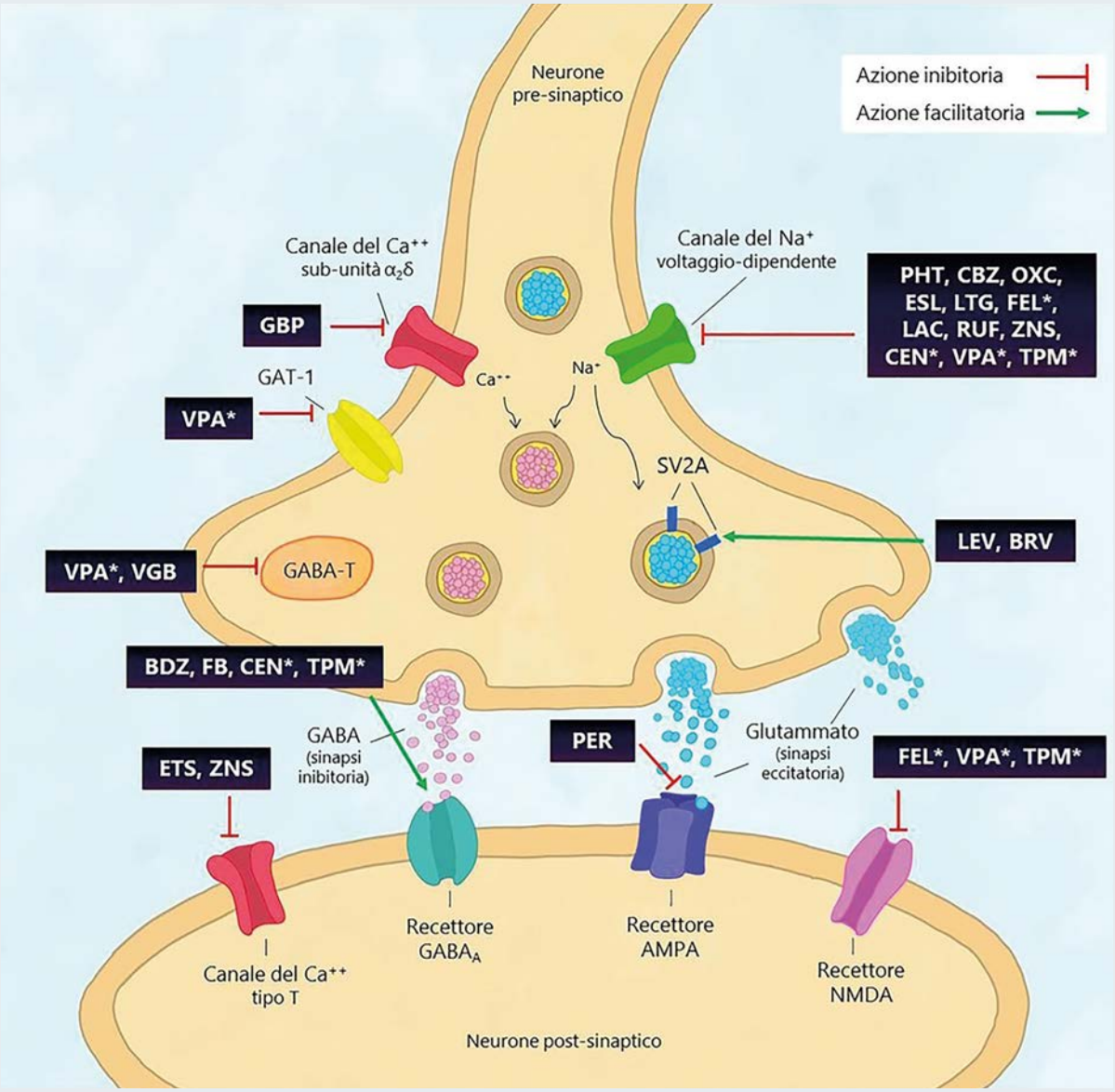
FIGURA 1 **Principali criticità nella gestione terapeutica dell'epilessia nel paziente adulto e anziano**



del primo FAC impiegato, dopo aver progressivamente aumentato la posologia fino alla massima dose possibile e tollerata, è consigliabile la sostituzione, ancora in regime di monoterapia, con altro FAC. Laddove la risposta al primo FAC sia parziale (riduzione in frequenza delle crisi, ma non libertà da crisi), va valutata l'associazione con un secondo FAC. Il ricorso ad una politerapia è giustificato in caso di "epilessia farmacoresistente". Si definisce "farmacoresistente" un'epilessia le cui crisi persistono dopo l'assunzione di almeno due FAC in monoterapia o in associazione, selezionati in modo appropriato per il tipo di crisi e somministrati alla massima dose tollerata per un adeguato periodo di tempo [4]. Le epilessie farmacoresistenti costituiscono circa il 30% di tutte le epilessie [5]. L'attuale arsenale terapeutico farmacologico anticrisi è ampio: si dispone di oltre 30 FAC con diverso meccanismo di azione **(TABELLA 1; FIGURA 2)**. Il numero di molecole sviluppate è aumentato velocemente negli ultimi anni e, in base al criterio temporale dello sviluppo della molecola, si distinguono FAE di I, II e III generazione **(TABELLA 1)**. A fronte di un'efficacia sostanzialmente paragonabile ai FAC di I generazione, quelli di più recente introduzione (II e III generazione) presentano generalmente una migliore tollerabilità e minor rischio di interazioni farmacologiche [6]. Il primo criterio da seguire nella scelta del FAC è basato sul tipo di crisi [7]. I farmaci possono essere distinti in agenti ad ampio spettro, ovvero potenzialmente efficaci sia nelle crisi a esordio focale che in vari tipi di crisi a esordio generalizzato (ad esempio acido valproico, lamotrigina, levetiracetam), e a spettro stretto, efficaci soprattutto nelle crisi focali (ad esempio, carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoina) **(TABELLA 2)**. I FAC utilizzati nella gestione delle crisi focali presentano il rischio potenziale di aggravamento di crisi generalizzate (soprattutto in pazienti con epilessia idiopatica generalizzata) quali assenze o mioclonie, con rischio di stati di assenza o mioclonici. Riguardo la scelta del farmaco da associare al primo FAC, in caso di risposta parziale al primo FAC, attualmente non vi sono studi che indichino quali siano le combinazioni più vantaggiose. Generalmente si tende ad associare farmaci con meccanismi d'azione diversi (ad esempio, la combinazione di un FAC sodio-bloccante con un GABAergico o con un farmaco che si lega alle proteine delle vescicole presinaptiche SV2A). Bisogna considerare, inoltre, l'importante aspetto delle interazioni farmacocinetiche: carbamazepina (CBZ), oxcarbazepina (OXC), eslicarbazepina (ESL), fenobarbital (PB), fenitoina (PHT) sono induttori enzimatici in grado di accelerare il metabolismo di altri FAE associati, riducendo così la loro efficacia; l'acido valproico (VPA) può invece rallentare il metabolismo di farmaci concomitanti, aumentando il rischio di tossicità [8]. La presenza di comorbidità nel soggetto anziano impone un'attenta valutazione delle interazioni tra FAC e altri farmaci assunti in concomitanza. [9]. È noto, ad

esempio, che FAC induttori enzimatici (quali CBZ e PHT) possano ridurre i livelli ematici di molteplici farmaci, tra cui anticoagulanti, analgesici, antiretrovirali, glucocorticoidi, immunosoppressori, statine, antipertensivi, antipsicotici, contraccettivi orali [4, 9-11]. Allo stesso modo, l'assorbimento e il metabolismo e, quindi, il livello plasmatico dei FAC, può essere influenzato da farmaci concomitanti: ad esempio, gli antibiotici carbapenemici come imipenem e meropenem possono causare una diminuzione importante e clinicamente rilevante delle concentrazioni sieriche di VPA [12]; eritromicina e claritromicina possono determinare incrementi importanti delle concentrazioni plasmatiche di CBZ e conseguenti manifestazioni di tossicità; il cisplatino e alcuni altri farmaci antineoplastici possono diminuire

FIGURA 2 **Meccanismo d'azione dei principali farmaci anticrisi**



Note: AMPA, recettore α-amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo-propionato del glutammato; BDZ, benzodiazepine; BRV, brivaracetam; CBZ, carbamazepina; CEN, cenobamato; ESL, eslicarbazepina; ETS, etosuccimide; FB, fenobarbitale; GABA-T, transaminasi dell'acido gamma-aminobutirrico; FEL, felbamato; GAT-1, trasportatore del GABA; GBP: gabapentin; LAC, lacosamide; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; NMDA, recettore N-metil-D-aspartato del glutammato; OXC, oxcarbazepina; PER, perampanel; PHT, fenitoina; RUF, rufinamide; TPM, topiramato; SV2A, proteina vescicolare sinaptica 2A; VPA, acido valproico; VGB, vigabatrin; ZNS, zonisamide; * meccanismo di azione multiplo

le concentrazioni sieriche di PHT [12]. La presenza di comorbidità può influenzare la scelta del FAC non solo per le implicazioni legate alle interazioni farmacologiche, ma anche per gli effetti diretti, favorevoli o sfavorevoli, di uno specifico FAC su di esse. Ad esempio, topiramato (TPM), VPA e lamotrigina (LTG) possono essere anche efficaci nella terapia di profilassi di emicrania senza e con aura. In presenza di disturbo bipolare, VPA, LTG o CBZ possono essere usati come efficaci stabilizzanti dell'umore [13]. La tollerabilità rappresenta un ulteriore variabile sulla scelta del FAC. In **TABELLA 1** sono riportati i più comuni eventi avversi dei singoli FAC. Sedazione, vertigini, disturbi cognitivi e comportamentali sono i più comuni effetti collaterali, osservabili soprattutto con i FAC di I generazione. I disturbi del comportamento (irritabilità, aggressività) sono molto comuni con la somministrazione di LEV, perampanel (PER), PB [14]. I FAC bloccanti i canali del sodio agiscono anche sul sistema di conduzione cardiaca, inducendo variazioni della durata degli intervalli PR, QRS e QT. Per tale motivo l'uso dei sodio-bloccanti quali CBZ, OXC, ESL, LCM o PHT è controindicato in caso disturbi di conduzione cardiaca quali blocco atrio-ventricolare di II e III grado [15]. Altri farmaci, quali il cenobamato, sono invece controindicati nella sindrome del QT corto per il potenziale rischio di indurre aritmie fatali. Noti sono gli effetti del VPA e del TPM sull'appetito, in senso rispettivamente oressizzante e anoressizzante, ragione per cui è importante monitorare le modifiche del peso anche ai fini della correzione della posologia dei farmaci stessi. Reazioni avverse cutanee (esantema morbilliforme, orticaria e le più gravi sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell e sindrome DRESS) possono occorrere soprattutto con LTG, CBZ, OXC, PB e PHT; esse compaiono generalmente nei primi giorni di terapia e regrediscono spontaneamente con la sospensione del farmaco [16]. La comparsa di iponatremia, evento non raro nel corso di assunzione di CBZ, OXB e ESL, va monitorata soprattutto in pazienti che fanno uso concomitante di diuretici o antidepressivi (in particolare SSRI) [17]. Il genere del paziente può condizionare la scelta del farmaco, la sua dose e il suo monitoraggio per numerosi fattori legati a ciclo mestruale, assunzione di terapia contraccettiva, gravidanza e allattamento. Bisogna tenere in considerazione che l'assunzione concomitante di FAC induttori (CBZ, ESL ecc.) e di pillola contraccettiva orale (CO) combinata aumenta il rischio di fallimento contraccettivo [18]. Viceversa, le concentrazioni plasmatiche di LTG possono essere ridotte dall'uso concomitante di CO, con il potenziale rischio di recrudescenza di crisi, o di effetti neurotossici alla sospensione del CO [19].

> **"La monoterapia con un farmaco antiepilettico solitamente è in grado di controllare l'insorgenza di nuove crisi in circa il 60% dei pazienti"**

Il paziente anziano

La gestione della terapia anti-crisi nel paziente anziano (>65 anni) richiede particolari e specifiche valutazioni **(FIGURA 1)**. Infatti, vanno tenuti attentamente in conto fattori quali le fisiologiche modifiche di farmacocinetica e farmacodinamica legate all'età, la presenza di comorbidità con conseguente polifarmacoterapia e dunque una maggiore suscettibilità ad eventi avversi da FAC [9]. La progressiva riduzione età-dipendente della clearance renale e della funzionalità epatica determina una riduzione del metabolismo e dell'eliminazione dei FAC dipendente da una di queste due vie (LEV, TPM, lacosamide, gabapentin, ESL principalmente per via renale; PER, VPA, PB, LTG, CBZ, OXC, PHT principalmente per via epatica), con conseguente necessità di adeguamenti posologici in relazione alla funzionalità epatica o renale. L'aumento di tessuto adiposo a discapito di quello muscolare può determinare aumento del volume di distribuzione delle sostanze lipofile, come PB e benzodiazepine (BDZ), provocando un aumento significativo della loro emivita e, quindi, degli eventuali effetti collaterali, quali sedazione prolungata. Infine, il progressivo para-fisiologico declino di sensibilità, densità e regolazione omeostatica dei recettori contribuisce a far sì che negli anziani la frequenza e l'intensità degli eventi avversi siano maggiori anche con l'uso di posologie minori rispetto ai più giovani [20]. La prevalenza complessiva delle reazioni avverse ai farmaci nella popolazione anziana raggiunge il 30% [21]. In particolare, sono più frequenti e più severe le reazioni idiosincrasiche cutanee, per cui è opportuno titolare molto lentamente FAC ad elevato rischio, come PHT, CBZ e LTG [15]. Altri farmaci quali PB, PHT, BDZ e CBZ causano frequentemente atassia e possono quindi determinare cadute e traumi, aumentando il rischio di fratture [9]. L'osteoporosi, malattia frequente dell'anziano, può essere ulteriormente accentuata da alcuni FAC, quali PHT, PB, CBZ, in grado di ridurre la densità ossea interferendo con il metabolismo della vitamina D e degli steroidi sessuali [22]. La monoterapia con LTG sembrerebbe comportare un minor rischio di osteoporosi [9]. Sia i FAC di prima che di nuova generazione, in particolare quelli induttori del metabolismo epatico, possono indurre disfunzione sessuale (più comunemente disfunzione

segue a pagina 26

TABELLA 1 Elenco dei principali farmaci anti-crisi attualmente disponibili in Italia, loro principali caratteristiche farmacologiche e principali effetti avversi

Farmaco (abbreviazione)	Indicazioni	Usuale posologia iniziale (mg/die)	Usuale posologia di mantenimento (mg/die)	Frequenza di somministrazione (somm/die)	Principali eventi avversi
I GENERAZIONE					
ACIDO VALPROICO (VPA)	Crisi focali, CTCG, assenze, mioclonie	100-200	500-2.000	2-3	Tremore, vertigini, aumento di peso, confusione, atassia, sindrome dell'ovaio policistico, insulino-resistenza, trombocitopenia, sindrome extrapiramidale, pancreatite, epatotossicità, teratogenicità
CARBAMAZEPINA (CBZ)	Crisi focali e CTCG	100	400-1.200	2-3	Sedazione, vertigini, confusione, astenia, nausea, iponatremia, agranulocitosi, leucopenia, atassia, tremore, nistagmo, visione offuscata, aumento di peso, osteoporosi, disturbi della conduzione cardiaca, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
FENITOINA (PHT)	Crisi focali e CTCG	100	200-300	2-3	Confusione, atassia, nistagmo, iperplasia gengivale, irsutismo, acne, atrofia cerebellare, osteoporosi, anemia, neuropatia, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
FENOBARBITAL (FB)	Crisi focali e CTCG	50	100–300	1	Sedazione, difficoltà di concentrazione, disturbi del tono dell'umore, osteoporosi, teratogenicità
II-III GENERAZIONE					
BRIVARACETAM (BRV)	Crisi focali e CTCG	50	50-200	2	Sonnolenza, vertigini, astenia, irritabilità
CANNABIDIOLO (CBD)	Sindrome di Lennox-Gastaut, sindrome di Dravet, sclerosi tuberosa	5 mg/kg/die	10-20 mg/kg/die	2	Epatotossicità, sonnolenza, sedazione,diarrea, vomito, calo ponderale, disturbi psichiatrici e comportamentali (irritabilità, aggressività, ideazione suicidaria), rash cutaneo
CENOBAMATO (CEN)	Crisi focali	25	200-400	1	Sonnolenza, capogiro, stanchezza, cefalea, atassia, diplopia, nistagmo, stipsi, diarrea, rash cutaneo, epatotossictà, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
CLOBAZAM (CLB)	Crisi focali, CTCG, sindrome di Lennox-Gastaut, sindrome di Dravet	10	10-30	1-3	Sonnolenza, astenia, rallentamento psicomotorio, atassia, reazione paradossa (agitazione, aggressività), edema di Quinke

TABELLA 1 Elenco dei principali farmaci anti-crisi attualmente disponibili in Italia, loro principali caratteristiche farmacologiche e principali effetti avversi

Farmaco (abbreviazione)	Indicazioni	Usuale posologia iniziale (mg/die)	Usuale posologia di mantenimento (mg/die)	Frequenza di somministrazione (somm/die)	Principali eventi avversi
ESLICARBAZEPINA (ESL)	Crisi focali	400	800-1.200	1	Sonnolenza, vertigini, astenia, atassia, diplopia, nausea, vomito, iponatremia, citopenia, pancreatite
FELBAMATO (FEL)	Crisi focali, CTCG, sindrome di Lennox-Gastaut	400	1.200-3.600	2-3	Disturbi gastrici, nausea, vomito, calo ponderale, insonnia, irritabilità, anemia aplastica, epatotossicità
LACOSAMIDE (LCM)	Crisi focali	50	200-400	2	Sedazione, vertigini, cefalea, nausea, vomito, astenia, acufeni, disturbi della conduzione cardiaca (allungamento tratto PR)
LAMOTRIGINA (LTG)	Crisi focali, CTCG, mioclonie, sindrome di Lennox-Gastaut	25-50	100-500	2	Vertigini, insonnia, visione offuscata, diplopia, nausea, vomito, tremori, rash cutanei, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica
LEVETIRACETAM (LEV)	Crisi focali, CTCG, mioclonie	500	1.000-3.000	2	Sonnolenza, vertigini, disturbi psichiatrici e comportamentali (irritabilità, aggressività, depressione, psicosi, ideazione suicidaria)
OXCARBAZEPINA (OXC)	Crisi focali	300	600-2.400	2-4	Capogiri, cefalea, astenia, vertigini, visione offuscata, diplopia, nausea, vomito, atassia, iponatremia
PERAMPANEL (PER)	Crisi focali e CTCG	2	4-12	1	Sonnolenza, vertigini, astenia, atassia, visione offuscata, disturbi del comportamento, aggressività
RUFINAMIDE (RFN)	Crisi focali, CTCG, sindrome di Lennox-Gastaut	400	1.200-3.600	2	Sonnolenza, vertigini, astenia, allungamento dell'intervallo QT
TOPIRAMATO (TPM)	Crisi focali e CTCG	25	100-400	1-2	Sedazione, deficit attenzione e memoria, riduzione fluenza verbale, astenia, vertigini, atassia, calcolosi renale, riduzione dell'appetito e calo ponderale, parestesie, glaucoma ad angolo chiuso
ZONISAMIDE (ZNS)	Crisi focali	100	200-500	1-2	Sedazione, atassia, vertigini, nausea, astenia, agitazione e irritabilità, psicosi, calo ponderale, deficit dell'attenzione, calcolosi renale, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Note: CTCG, crisi tonico-cloniche generalizzate

TABELLA 2 **Spettro di efficacia dei FAE**

AMPIO SPETTRO (TUTTI I TIPI DI CRISI)	TUTTE ECCETTO CRISI DI ASSENZA	SPETTRO RISTRETTO (CRISI FOCALI)	SPETTRO RISTRETTO (ASSENZE)
ACIDO VALPROICO	FENOBARBITALE	CARBAMAZEPINA	ETOSUCCIMIDE
BRIVARACETAM	PRIMIDONE	ESLICARBAZEPINA	
LAMOTRIGINA		FENITOINA	
LEVETIRACETAM		LACOSAMIDE	
PERAMPANEL		OXCARBAZEPINA	
TOPIRAMATO		VIGABATRIN	
ZONISAMIDE			

segue da pagina 23

erettile) [9, 23]. Eventuali problematiche della sfera sessuale vanno pertanto ricercate con attenzione durante il follow-up, nonostante alcuni pazienti possano non riferire spontaneamente per pudore tali problematiche. L'effetto dei FAC sulle abilità cognitive rappresenta un aspetto rilevante nell'anziano, considerando che il declino cognitivo rappresenta una comorbidità frequente. La politerapia è associata a maggiore rischio di declino cognitivo [24]: PB, PHT, TPM sono tra i farmaci con maggiori effetti cognitivi mentre LTG, LEV e LCM sembrano avere un minore impatto [9, 24-26]. Nel paziente anziano, pertanto, si dovrebbe preferire la monoterapia, ricorrendo ad una dose iniziale ridotta e una titolazione più lenta [24]; PHT e PB si dovrebbero evitare, mentre LTG, LEV, LCM e CBZ a rilascio modificato sono da considerare farmaci di prima scelta nell'epilessia tardiva, compresa l'epilessia post-stroke [9, 27-30].

TRATTAMENTO CHIRURGICO

La chirurgia rappresenta una valida opzione terapeutica nei pazienti con epilessia focale farmacoresistente e crisi frequenti o invalidanti. Con una corretta selezione, la proporzione di individui che risulta libera da crisi in seguito a chirurgia varia tra il 50-80% [31]. Lo scopo della chirurgia è la completa rimozione o la disconnessione di un'area circoscritta di encefalo individuata come focus epilettogeno, laddove essa non comporti deficit neurologici e neuropsicologici permanenti e non accettabili. Il prototipo di paziente candidabile alla chirurgia è il soggetto con epilessia del lobo temporale con sclerosi ippocampale unilaterale. L'identificazione della zona epilettogena, fondamentale sia per garantire l'efficacia dell'intervento che per evitare le complicazioni neurologiche chirurgiche, richiede un accurato studio neuroradiologico (RM encefalo a 1,5 o 3T, RM funzionale, PET intercritica, SPECT critica e intercritica, trattografia) ed un'attenta valutazione neurofisiologica che può essere non invasiva (monitoraggio video-EEG prolungato) o invasiva (elettrodi di profondità o griglie subdurali) a seconda dei casi. La chirurgia trova minore applicazione nei pazienti anziani. I pochi studi condotti su soggetti con più di 60 anni hanno mostrato risultati contrastanti, evidenziando però un rischio più elevato di complicazioni neurologiche e cognitive [24, 32, 33]. Quando la chirurgia non è eseguibile, le procedure palliative (quali stimolazione del nervo vago, dieta chetogena, ablazione laser e stimolazione cerebrale profonda) possono rappresentare opzioni alternative [34, 35].

SOSPENSIONE DELLA TERAPIA CON FAC

La decisione di sospendere la terapia con FAC è una questione complessa che richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Tale decisione può essere presa solo dopo un approfondito colloquio con il paziente nel corso del quale vanno esaminati i fattori clinici che consentono di definire il rischio di una recidiva, gli aspetti psicologici e le eventuali conseguenze pratiche della recidiva e le preferenze del paziente. La sospensione del trattamento può essere presa in considerazione dopo un periodo minimo di due anni di libertà da crisi, in quanto un periodo più breve è gravato da un più alto rischio di recidiva [36]. Presenza di anomalie epilettiformi all'EEG, disabilità intellettiva, elevato numero di crisi prima della libertà da crisi, assunzione di più di un FAC, eziologia documentata, esame neurologico alterato o alterazioni alla RM rappresentano i principali fattori di rischio di ricorrenza di crisi. L'uso di calcolatori per la valutazione del rischio dopo sospensione può essere di supporto in tale scelta [37]. La sospensione del farmaco va eseguita in maniera graduale, benché recenti evidenze dimostrino che una riduzione veloce sia altrettanto sicura di quella lenta [38].

Bibliografia

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A et al. *ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy.* Epilepsia 2014; 55: 475-482. doi:10.1111/epi.12550
2. Falco-Walter JJ, Scheffer IE, Fisher RS. *The new definition and classification of seizures and epilepsy.* Epilepsy Res 2018; 139: 73-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D et al. *Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs: a 30-year longitudinal cohort study.* JAMA Neurol 2018; 75: 279-286. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.3949.
4. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. *Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies.* Epilepsia 2010; 51: 1069-1077. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
5. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM et al. *Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern?* Epilepsia 2013; 54: 11–27. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03671.x
6. Santulli L, Coppola A, Balestrini S et al. *The challenges of treating epilepsy with 25 antiepileptic drugs.* Pharmacol Res 2016; 107: 211-219. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.016.
7. Sirven JI. *Antiepileptic drug therapy for adults: when to initiate and how to choose*. Mayo Clin Proc 2002; 77: 1367-1375. doi: 10.4065/77.12.1367. PMID: 12479527.
8. Rohracher A, Kalss G, Kuchukhidze G et al. *New anti-seizure medication for elderly epilepsy patients - a critical narrative review.* Expert Opin Pharmacother 2021; 22: 621-634. doi: 10.1080/14656566.2020.1843636.
9. Ferlazzo E, Sueri C, Gasparini S et al. *Challenges in the pharmacological management of epilepsy and its causes in the elderly.* Pharmacol Res 2016; 106: 21-26. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.013.
10. de Leon J, Santoro V, D'Arrigo C et al. *Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2012; 8: 311-34. doi: 10.1517/17425255.2012.660918.
11. Murphy MJ, Dominiczak MH. *Efficacy of statin therapy: possible effect of phenytoin.* Postgrad Med J 1999; 75: 359-360. doi: 10.1136/pgmj.75.884.359
12. Zaccara G, Perucca E. *Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs.* Epileptic Disord 2014; 16: 409-431. doi: 10.1684/epd.2014.0714.
13. Perucca E, Tomson T. *The pharmacological treatment of epilepsy in adults.* Lancet Neurol 2011; 10: 446-456. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70047-3.
14. Asconapé JJ. *The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults.* Neurol Clin 2010; 28: 843-852. doi: 10.1016/j.ncl.2010.03.026
15. Zaccara G, Lattanzi S. *Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment.* Epilepsy Behav 2019; 97: 304-312. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.05.038.
16. H. Arif, R. Buchsbaum, D. Weintraub et al. *Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs.* Neurology 2007; 68:1701-1709. doi: 10.1212/01.wnl.0000261917.83337.db.
17. Dong X, Leppik IE, White J et al. *Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine.* Neurology 2005; 65: 1976-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000188819.45330.90.
18. Crawford P. *Managing epilepsy in women of childbearing age.* Drug Saf 2009; 32: 293–307. doi: 10.2165/00002018-200932040-00004.
19. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P et al. *Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives.* Epilepsy Res 2001; 47: 151-154. doi: 10.1016/s0920-1211(01)00305-9.
20. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. *Epilepsy in later life.* Lancet Neurol 2009; 8: 1019-1030. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70240-6.
21. Gómez-Pavón J, González García P, Francés Román I et al. *Recomendations for the prevention of adverse drug reactions in older adults with dementia.* Rev Esp Geriatr Gerontol 2010; 45: 89-96. doi: 10.1016/j.regg.2009.10.002.
22. Verrotti G, Coppola P, Parisi A et al. *Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs.* Clin Neurol Neurosurg 2010; 112: 1-10. doi: 10.1016/j.clineuro.2009.10.011.
23. Calabrò RS, Marino S, Bramanti P. *Sexual and reproductive dysfunction associated with antiepileptic drug use in men with epilepsy.* Expert Rev Neurother 2011 Jun; 11(6): 887-95. doi: 10.1586/ern.11.58.
24. Sen A, Capelli V, Husain M. *Cognition and dementia in older patients with epilepsy.* Brain 2018 Jun 1;141(6): 1592-1608. doi: 10.1093/brain/awy022.
25. Belcastro V, Costa C, Galletti F et al. *Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study.* Epilepsy Res 2008; 82: 223-226. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2008.08.008.
26. Sommer BR, Fenn HH. *Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients.* Clin Interv Aging. 2010 Apr 26; 5: 89-99. doi: 10.2147/cia.s3785.
27. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E et al. *Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors.* Epilepsia 2016; 57: 1205-14. doi: 10.1111/epi.13448.
28. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. *Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy.* The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Epilepsy Res 1999; 37: 81-7. doi: 10.1016/s0920-1211(99)00039-x.
29. Rowan AJ; Epilepsy Foundation of America. *Epilepsy in older adults. Common morbidities influence development,*

treatment strategies, and expected outcomes. Geriatrics 2005; 60: 30-2, 34.
30. Lezaic N, Gore G, Josephson CB et al. *The medical treatment of epilepsy in the elderly: A systematic review and meta-analysis.* Epilepsia 2019; 60: 1325-1340. doi: 10.1111/epi.16068.
31. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. *Epilepsy surgery in children and adults*. Lancet Neurol 2014; 13: 1114-1126. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70156-5.
32. Grivas A, Schramm J, Kral T et al. *Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort.* Epilepsia 2006; 47: 1364–72. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00608.x.
33. Thompson PJ, Baxendale SA, McEvoy AW et al. *Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients.* Seizure 2015; 29: 41–45. doi: 10.1016/j.seizure.2015.03.017.
34. Sirven JI, Sperling M, Naritoku D et al. *Vagus nerve stimulation therapy for epilepsy in older adults.* Neurology 2000; 54: 1179–82. doi: 10.1212/wnl.54.5.1179.
35. Waseem H, Osborn KE, Schoenberg MR et al. *Laser ablation therapy: an alternative treatment for medically resistant mesial temporal lobe epilepsy after age 50.* Epilepsy Behav 2015; 51: 152–57. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.07.022.
36. Beghi E, Giussani G, Grosso S et al. *Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy.* Epilepsia 2013; 54 Suppl 7: 2-12. doi: 10.1111/epi.12305.
37. http://epilepsypredictiontools.info.
38. Ferlazzo E, Giussani G, Gasparini S et al. *Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic monotherapy in two-year seizure-free adult patients with epilepsy (RASLOW) study: A pragmatic multicentre, prospective, randomized, controlled study.* Neurol Sci 2022; 43: 5133-5141. doi: 10.1007/s10072-022-06121-9.

la NEUROLOGIA italiana on line
AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

Un **SITO** semplice
e facile da consultare,
arricchito di contenuti
multimediali

Una **NEWSLETTER**
con approfondimenti
dalla letteratura
e highlights
dai congressi

ISCRIVITI GRATIS ALLA NOSTRA NEWSLETTER
neurologiaitaliana.it/iscrizione-newsletter/

CREDERE nella SCIENZA SIGNIFICA CREDERE nel FUTURO

Umberto Veronesi

ASSICURATI TUTTI I NUMERI DELLE NOSTRE RIVISTE

Abbonati subito o Rinnova l'abbonamento!

15,00 euro

25,00 euro

MODALITÀ DI PAGAMENTO

BOLLETTINO DI CCP
n. 94697885 intestato a:
M e P Edizioni srl
via Dezza, 45
20144 Milano

BONIFICO BANCARIO
Beneficiario: M e P Edizioni
IBAN: IT 41 V 05034 01691 000000023440
Specificare nella causale l'indirizzo
a cui inviare la rivista

CARTA DI CREDITO
Collegandosi al sito
edizioni-medicoepaziente.it/
abbonamenti/

MP edizioni Per ulteriori informazioni sugli abbonamenti 02 4390952 | mep-edizioni.it

M. Errede, T. Annese, Virgintino D et al.

La CCL2 derivata dalla microglia ha un ruolo primario nella **neuroinfiammazione della neocorteccia**

Fluids and Barriers of the CNS 2022; 19: 68

L'encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE), indotta dalla glicoproteina oligodendrocitaria della mielina (MOG), è un modello animale di sclerosi multipla (SM) ampiamente utilizzato che offre una buona prospettiva della malattia umana. Nell'EAE, infatti, si osserva il coinvolgimento sia della materia bianca – dato che il midollo spinale è il principale obiettivo dell'attacco immunitario, con conseguente ampia demielinizzazione – sia della materia grigia.
Recenti studi su biopsie corticali hanno dimostrato inoltre che la demielinizzazione della materia grigia e l'infiammazione meningea che l'accompagna non sono caratteristiche esclusive della malattia avanzata, ma possono essere una caratteristica importante anche negli stadi più precoci della malattia. Tra le chemochine, i cui geni codificanti e le cui vie sono stati dimostrati a supporto della (ezio)-patogenesi della risposta infiammatoria, la più ampiamente studiata è la chemochina CCL2 (inizialmente denominata MCP-1).
È noto che **la CCL2 partecipa al reclutamento di monociti e linfociti T, all'attivazione degli astrociti, alla migrazione/proliferazione della microglia e all'alterazione della barriera emato-encefalica.**
Il ligando CCL2 e il suo recettore CCR2 sono stati ampiamente analizzati in campioni di tessuto midollare/cervicale post-mortem e campioni bioptici di pazienti con SM, in campioni ex vivo di animali affetti da EAE e in studi in vitro su specifiche linee cellulari.
In questo contesto, recenti studi hanno investigato la risposta degli astrociti cerebrali di modelli murini con EAE, monitorando lo stato di neuroinfiammazione e astrogliosi dopo il trattamento con cellule staminali mesenchimali (MSC) derivate dal midollo osseo. Tale terapia a base di MSC migliora il decorso clinico dei disturbi autoimmuni/neurodegenerativi, riducendo la neuroinfiammazione e promuovendo la rimielinizzazione. Ciò potrebbe avvenire attraverso effetti paracrini immunomodulatori e neuroprotettivi.
Per approfondire la comprensione dei meccanismi coinvolti nella patogenesi dell'EAE nella materia grigia e negli effetti reversibili del trattamento con MSC, Mariella Errede dell'Università di Bari e colleghi hanno studiato la neocorteccia dei topi affetti da EAE, analizzando in particolare la fonte cellulare della chemochina CCL2.
I risultati hanno mostrato che, nei topi affetti da EAE, **la fonte primaria di CCL2 è la microglia ipertrofica, che circonda i neuroni della**

S. Mazzeo, C. Polito, V. Bassi et al.

Perdita del linguaggio e compromissione funzionale nell'**afasia primaria progressiva** correlata alla malattia di Alzheimer: fattori predittivi del declino

Neurobiology of Aging 2022 Sep; 117: 59-70

Quali sono le caratteristiche associate a diverse traiettorie di malattia nell'afasia primaria progressiva (PPA) correlata alla malattia di Alzheimer? A questa domanda ha cercato di dare risposta uno studio condotto da Salvatore Mazzeo e colleghi, dell'Università di Firenze e Azienda Ospedaliera-Universitaria Careggi dello stesso capoluogo toscano prendendo in considerazione 23 pazienti con diagnosi di PPA correlata all'Alzheimer. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione neuropsicologica, scansione cerebrale PET con 18F-fluorodeossiglucosio (18F-FDG), misurazione dei biomarcatori del liquor e analisi del genotipo APOE al basale e sono stati sottoposti a follow-up neurologico per un periodo medio di tre anni.
I pazienti che sono progrediti fino alla perdita totale del linguaggio (TLoS+) presentavano una maggiore compromissione della scrittura e una maggiore concentrazione di t-tau rispetto ai pazienti con TLoS-. I pazienti che sono progrediti fino alla perdita di autonomia funzionale (LoFA+) hanno avuto una maggiore compromissione nella comprensione di singole parole rispetto ai pazienti che hanno mantenuto l'autonomia nella cura di sé.
Inoltre, le analisi SPM 18F-FDG-PET hanno rivelato modelli metabolici cerebrali diversi tra TLoS+ e TLoS- e tra LoFA+ e LoFA-. In conclusione, il profilo linguistico, la t-tau liquorale e il pattern metabolico cerebrale potrebbero essere strumenti utili per prevedere la progressione verso la perdita totale del linguaggio e la perdita di autonomia funzionale nei pazienti con PPA correlata all'Alzheimer.

corteccia e i microvasi danneggiati della barriera emato-encefalica.
Inoltre, nei topi affetti da EAE trattati con MSC, la microgliosi è apparsa diminuita in tempi molto brevi (6 ore) dopo il trattamento. Ciò è risultato associato a una ridotta espressione di CCL2 e a caratteristiche della barriera emato-encefalica apparentemente conservate o ripristinate.
In conclusione, il segno distintivo dell'EAE nella neocorteccia di topo è **una condizione di microgliosi caratterizzata da alti livelli di espressione di CCL2.**
Secondo le conclusioni degli Autori, questo risultato supporta l'ipotesi dell'esistenza di aspetti patogenetici e clinici rilevanti della malattia umana, mentre il controllo precoce della neuroinfiammazione e della permeabilità della barriera emato-encefalica esercitato dal trattamento con cellule mesenchimali può avere importanti implicazioni terapeutiche.

L. Rosa, M. Petracca, R. Lanzillo et al.

Cambiamenti della qualità di vita nella sclerosi multipla a esordio precoce: studio di follow-up a quattro anni

Journal of Clinical Medicine 2022; 11: 5226

La sclerosi multipla (SM) rappresenta la prima causa di disabilità motoria e cognitiva non traumatica nei giovani adulti e, come tale, ha un forte impatto sulla qualità di vita correlata alla salute dei pazienti (HRQoL). Questo parametro può essere definito come la percezione individuale del proprio benessere e fa riferimento sia al funzionamento quotidiano sia ai fattori fisici, psicologici e sociali che influenzano le attività quotidiane di un soggetto.
Un dato importante di cui tenere conto è che la percezione della HRQoL non è costante lungo il decorso della malattia, poiché intrattiene una relazione complessa con altri aspetti della patologia, quali la disabilità fisica e il funzionamento mentale e psicosociale.
Parlando nello specifico della SM nell'adulto, studi longitudinali hanno dimostrato che, nonostante il peggioramento della funzione fisica, il funzionamento sociale, mentale e psicosociale tende a stabilizzarsi o a migliorare nel tempo. Tuttavia, la maggior parte degli studi sulla HRQoL nella SM è rappresentato da studi trasversali e i pochi studi longitudinali non hanno tenuto conto della potenziale eterogeneità dei pazienti giovani.
Per quanto riguarda invece la SM a esordio precoce alcuni studi trasversali hanno dimostrato che la HRQoL è influenzata da sesso, etnia, disabilità, durata della malattia, fatigue e tempo di insorgenza della disabilità, anche se mancano analisi

ASCRIPTIN:
LA PROTEZIONE CHE CONOSCI

Effetto tampone degli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, sul pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini al pK dell'acido acetilsalicilico, che permette: [1]

protezione della mucosa gastrica dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico [1]

assorbimento di acido acetilsalicilico più rapido [1]

Indicazione
- antiaggregante piastrinico [1]
- analgesico, antipiretico, antireumatico [1]

Posologia
antiaggregante piastrinico: 1 compressa o ½ compressa al giorno [1]
analgesico, antipiretico, antireumatico: 1-2 compresse 2-4 volte al giorno [1]

Classe A RR – medicinale soggetto a prescrizione medica. Prezzo al pubblico: € 2,32.
Confezione da 20 compresse divisibili.

1-Ascriptin compresse: riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Depositato presso AIFA in data 15/09/2021 - Cod: ASC21OPU001 - RCP incluso

ACARPIA

longitudinali sull'evoluzione della HRQoL nel tempo. Particolare importanza hanno inoltre gli aspetti cognitivi, che possono essere valutati con test di screening di nuova concezione, brevi e facili da usare. **Altri aspetti specifici sono meritevoli di attenzione, e riguardano la sfera psichica ed emotiva**, scarsamente indagati in letteratura. Si segnalano per esempio l'impatto della comunicazione della diagnosi in una fase di transizione come l'adolescenza, o l'elevata attività infiammatoria, che caratterizza le forme pediatriche di SM con frequenti ricadute.
Date queste premesse, l'obiettivo di questo studio, condotto da Laura Rosa dell'Università di Napoli Federico II e colleghi era di condurre un'analisi longitudinale che indagasse i cambiamenti della HRQoL nella SM a esordio precoce per quattro anni, esplorando l'impatto dell'attività clinica e della progressione di malattia su tali cambiamenti.
Al basale e al quarto anno, ai pazienti con SM con esordio tra i 12 e i 25 anni è stato chiesto di compilare il Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). Le caratteristiche demografiche e cliniche sono state raccolte in entrambi i momenti. Il confronto longitudinale all'interno del gruppo del punteggio totale e dei sottopunteggi HRQoL è stato eseguito tramite il Test t a campioni appaiati. L'effetto delle ricadute sui cambiamenti della HRQoL nel tempo è stato esplorato tramite analisi lineari a effetti misti. Secondo l'analisi dei dati raccolti, non sono stati osservati cambiamenti longitudinali nel punteggio complessivo del PedsQL, né nel funzionamento fisico, scolastico e psicologico. Sono stati osservati un aumento nella sottoscala del funzionamento sociale ($p < 0{,}001$) e una diminuzione nella sottoscala delle emozioni ($p = 0{,}006$). La variazione del funzionamento sociale, ma non quella della sottoscala emotiva, è stata influenzata dal verificarsi delle ricadute ($p = 0{,}044$). In conclusione, **stimolare i pazienti ad accettare le proprie risposte emotive alle limitazioni legate alla salute, preservando al contempo le loro risorse sociali e relazionali, sembra la chiave per il mantenimento di una QoL adeguata nel tempo nella SM a esordio giovanile.**

EPILESSIA

Lo studio PEROC

Effectiveness of Perampanel as the Only Add-on: Retrospective, Multicenter, Observational Real Life Study on epilepsy patients

Edoardo Ferlazzo
Università Magna Graecia di Catanzaro
Centro Regionale Epilessie, GOM "BBM" di Reggio Calabria

● Perampanel (PER) è un farmaco di terza generazione antagonista selettivo non competitivo dei recettori AMPA del glutammato (1).
È indicato per il trattamento aggiuntivo di crisi epilettiche parziali (POS), con o senza generalizzazione secondaria, in pazienti con età pari o superiore a 4 anni e crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC), in pazienti di età pari o superiore a 7 anni affetti da epilessia generalizzata idiopatica (IGE).
I dati ottenuti dai tradizionali trials clinici multicentrici (2-4) hanno mostrato una buona efficacia e tollerabilità sia sulle crisi focali che generalizzate. Un eccellente controllo delle crisi è stato descritto in particolare per le crisi focali ad evoluzione tonico-clonico bilaterale (5). Evidenze esistono anche sulla sua utilità in pazienti con peculiari forme di epilessia focale quali l'epilessia del lobo temporale e in pazienti con forme generalizzate tipo mioclonie e assenze (6,7).
Alcune delle più recenti evidenze in letteratura, che si concentrano sull'utilizzo precoce del farmaco, suggeriscono che PER è più efficace se utilizzato come prima terapia aggiuntiva in pazienti con crisi focali piuttosto che come secondo o successivo trattamento aggiuntivo, come dimostrato da tassi di ritenzione e dati di efficacia più elevati a 12 mesi (8-11).

CARATTERISTICHE DELLO STUDIO

Proprio in questo contesto è nata l'idea dello studio PEROC (PERampanel as Only Concomitant antiepileptic drug; Gasparini S, Ferlazzo E, Neri S, Cianci V, Iudice A, Pascarella A, Ascoli M, Aguglia U. Epilepsia Open 2022) che ha avuto l'obiettivo di ampliare la nostra conoscenza su come PER venga utilizzato in early add-on nella pratica clinica.
Il PEROC è uno studio osservazionale, multicentrico, retrospettivo, longitudinale, che ha coinvolto 503 pazienti con epilessia focale o generalizzata di età >12 anni, arruolati complessivamente in 52 Centri italiani per l'epilessia.
Sono stati inclusi i pazienti che hanno ricevuto PER, in accordo alla pratica clinica quotidiana, come unico add-on ad un farmaco anti-crisi già in terapia. Di questi, l'81% aveva un'epilessia focale.

RISULTATI

I risultati dello studio dimostrano un'eccellente efficacia di PER, mantenuta per l'intero periodo di osservazione di un anno nella maggior parte dei pazienti. In particolare **la retention rate, che è indice di efficacia e tollerabilità nel tempo, è stata molto alta nell'intero gruppo, 89% a 12 mesi. Anche la responder rate è stata costantemente elevata rispetto al basale (84% a 12 mesi) e una percentuale significativa di pazienti è rimasta libera da crisi (49%, a 12 mesi).**
Degno di nota è il fatto che tali risultati siano stati raggiunti con una dose mediana giornaliera di PER piuttosto bassa ovvero 4 mg/die.
Non sono state osservate differenze sostanziali tra i gruppi, suddivisi in base ai diversi meccanismi d'azione del farmaco anti-crisi (FAC) concomitante, negli endpoint primari o secondari, che erano in linea con l'elevata efficacia

GRUPPO DI STUDIO PEROC (52 Centri-74 Partecipanti)

Arbasino Carla (Voghera)
Bagnasco Irene (Torino)
Barbero Pierangelo (Torino)
Bartolini Emanuele (Prato)
Bassetti Maria A. (Roma)
Belcastro Vincenzo (Como)
Beretta Simone (Monza)
Bisulli Francesca (Bologna)
Boero Vanni (Taranto)
Bonanni Paolo (Conegliano Veneto)
Bonuccelli Alice (Pisa)
Caggia Emanuele (Ragusa)
Cantello Roberto (Novara)
Casellato Susanna (Sassari)
Casula Natascia (Mestre)
Cesnik Edward (Ferrara)
Ciampa Clotilde (Napoli)
Cipriani Anna Maria (Roma)
Coletti Moia Mario (Torino)
Conti Marta (Sassari)
Coppola Giangennaro (Salerno)
Corea Francesco (Foligno, Perugia)
Crichiutti Giovanni (Udine)
D'Aniello Alfredo (Pozzilli, Isernia)
D'Orsi Giuseppe (Foggia)
Dainese Filippo (Venezia)
Danieli Alberto (Conegliano Veneto)
De Curtis Marco (Milano)
De Giorgis Valentina (Pavia)
Del Gaudio Luigi (Castellammare di Stabia)
Deleo Francesco (Milano)
Di Bonaventura Carlo (Roma)
Di Francesco Jacopo (Monza)
Di Gennaro Giancarlo (Pozzilli, Isernia)
Domina Elisabetta (Lodi)
Dono Fedele (Chieti)
Filipponi Stefania (Trento)
Fortunato Francesco (Catanzaro)
Gagliano Attilio (Cuneo)
Gambardella Antonio (Catanzaro)
Giacomini Thea (Genova)
Gilio Francesca (Roma)
Giordano Alfonso (Napoli)
Giuliano Loretta (Catania)
Haggiag Shalom (Roma)
Jensen Stella (Massa)
Labate Angelo (Messina)
Lupato Angelica (Legnago)
Macorig Greta (Gorizia)
Mancardi Margherita (Genova)
Marini Carla (Ancona)
Marino Daniela (Arezzo)
Marrelli Alfonso (L'Aquila)
Matricardi Sara (Ancona)
Morano Alessandra (Roma)
Operto Francesca (Salerno)
Orsini Alessandro (Pisa)
Paladin Francesco (Venezia)
Palumbo Pasquale (Prato)
Pascarella Mariagrazia (Lodi)
Peretti Alessia (Vicenza)
Perri Gabriella (Garbagnate, Milano)
Pondrelli Federica (Bologna)
Pustorino Giuseppina (Foggia)
Ranzato Federica (Vicenza)
Renna Rosaria (Napoli)
Servo Serena (Cuneo)
Siri Laura (Genova)
Spitaleri Orazio (Acireale)
Stabile Andrea (Monza)
Striano Pasquale (Genova)
Strigaro Gionata (Novara)
Tinuper Paolo (Bologna)
Varesio Costanza (Pavia)

precedentemente riportata.
PER ha dimostrato complessivamente un buon profilo di tollerabilità, con un basso tasso di eventi avversi correlati al trattamento.

In conclusione, lo studio PEROC:

- conferma il favorevole profilo di efficacia e sicurezza di PER come unico add-on in persone con epilessia focale o generalizzata, nella pratica clinica quotidiana;
- conferma l'efficacia di PER in associazione a FAC con differente meccanismo d'azione;
- fornisce dati solidi sull'efficacia di PER come unico trattamento in add-on anche in pazienti precedentemente trattati con molti FAC.

Lo studio dimostra quindi che PER può rivelarsi un'arma vincente per ottenere una migliore risposta alla terapia antiepilettica, soprattutto in utilizzo precoce.

BIBLIOGRAFIA

1. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, Hatakeyama S, Ogoh M, Ueno M, Nishizawa Y. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPAreceptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. Epilepsia 2011; 52: 1331–1340.
2. Krauss GL, Perucca E, Kwan P, Ben-Menachem E, Wang XF, Shih JJ et al Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. Epilepsia 2018; 59(4): 866–876.
3. Nishida T, Lee SK, Inoue Y, Saeki K, Ishikawa K, Kaneko S. Adjunctive perampanel in partial-onset seizures: Asia- Pacific, randomized phase III study. Acta Neurol Scand 2018; 137: 392– 399.
4. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. Neurology 2012; 79(6): 589–596.
5. Nishida T, Lee SK,Wu T, Tiamkao S, Dash A. Efficacy and safety of perampanel in generalized and focal to bilateral tonic clonic seizures: a comparative study of Asian and non-Asian populations. Epilepsia 2019; 60(Suppl 1): 47–59.
6. Pascarella A, Iannone LF, Di Gennaro G, D'Aniello A, Ferlazzo E, Gagliostro N, Ursini F, Bonanni P, Paciello N, Romigi A, Aguglia U, De Sarro G, Russo E, Gambardella A, Labate A. The efficacy of perampanel as adjunctive therapy in drug-resistant focal epilepsy in a "real world" context: focus on temporal lobe epilepsy. J Neurol Sci. 2020 Aug 15; 415: 116903.
7. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerda JÁ, Giner P, López-González FJ, Piera A, Villanueva-Hernández P, Bertol V, Garcia-Escrivá A, Garcia-Peñas JJ, Garamendi I, Esteve-Belloch P, Baiges-Octavio JJ. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. Epilepsia 2018; 59; 1740-52.
8. Kim JH, Kim DW, Lee SK, Seo DW, Lee JW, Park HJ, Lee SA (2020) First add-on perampanel for focal-onset seizures: an open label, prospective study. Acta Neurol Scand 2020; 141(2): 132–140.
9. Takahashi S, Shimizu K, Inaji M, Hashimoto S, Yamamoto S, Maehara T (2019) Effectiveness of perampanel as a first add-on antiepileptic drug for the treatment of partial epilepsy. Epilepsy Behav 2019; 100(Pt A): 106492.
10. Rodríguez-Osorio X, Lema-Facal T, Rubio-Nazábal E, Castro-Vilanova MD, Pato-Pato A, Abella-Corral J, Corredera E, López-Ferreiro A, Puy-Núñez A, López-González FJ. Perampanel effectiveness and safety as early add-on treatment for focal-onset seizures: PEREAGAL study. Epilepsy Res 2021 Feb 4;172:106570. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2021.106570.
11. Canas N, Félix C, Silva V, Arraiolos A, Fernandez-Llimos F. Comparative 12-month retention rate, effectiveness and tolerability of perampanel when used as a first add-on or a late add-on treatment in patients with focal epilepsies: The COM-PER study. Seizure. 2021 Feb 5; 86: 109-115. doi: 10.1016/j.seizure.2021.01.019.

IN BREVE

La narcolessia è una patologia rara a prevalente esordio infantile o giovanile. Il suo decorso cronico ha un significativo impatto sulla qualità di vita delle persone sia in età pediatrica, che in età adulta. Il peso della patologia è ulteriormente aggravato dal ritardo diagnostico: dall'esordio dei sintomi all'identificazione possono passare oltre 10 anni. L'attenzione per la patologia nel nostro Paese è cresciuta negli ultimi anni, con diversi progetti messi in atto dalle Società scientifiche coinvolte di concerto con le Associazioni di pazienti: l'obiettivo è migliorare la conoscenza della narcolessia in modo da accelerare i tempi per la diagnosi e attuare un approccio terapeutico adeguato

GLI AUTORI

Fabio Pizza,[1,2] Giuseppe Plazzi[2,3]

1. *Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie, Università di Bologna, Bologna;*
2. *IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna;*
3. *Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neurologiche, Università di Modena e Reggio-Emilia, Modena*

Update sulla narcolessia in Italia

Red flags, studio PASS e registro nazionale

La narcolessia è una ipersonnia di origine centrale caratterizzata da eccessiva sonnolenza diurna, cataplessia (ovvero episodi di perdita di forza muscolare in veglia scatenati da stimoli emotivi) ed altri sintomi indicativi di una disfunzione del sonno REM, quali le paralisi del sonno, le allucinazioni ipnagogiche ed un sonno notturno disturbato da risvegli e da iperattività motoria, in particolare movimenti periodici degli arti – periodic limb movements during sleep (PLMS) - e disordine comportamentale del sonno REM – REM sleep behaviour disorder (RBD) (Kornum et al., 2017). La scoperta del sistema orexinergico a partenza dall'ipotalamo dorso-laterale ha permesso di comprendere la fisiopatologia della narcolessia, nella quale il difetto selettivo di questo neurotrasmettitore risulta marcatore biologico assoluto della patologia (Peyron et al., 2000), in particolare della forma "con cataplessia". Questa è stata rinominata "di tipo 1" (NT1), per distinguerla in base alla verosimile origine autoimmune, al sintomo clinico patognomonico (i.e. cataplessia) ed alla ipocretino deficienza riscontrabile nel liquor (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Se nella NT1 mancano i neuroni ipotalamici che producono orexina, nell'altra forma di narcolessia "senza cataplessia", la narcolessia "di tipo 2" (NT2), i livelli di orexina liquorale risultano inalterati. La NT2 può nel tempo evolvere in NT1, come testimoniato dal frequente (44%) esordio, in tempi successivi, della sonnolenza e della cataplessia (Luca et al., 2013), oppure da pochi documentati casi che hanno sviluppato il deficit di orexina in maniera graduale (Pizza et al., 2013; Lopez et al., 2017; Postiglione et al., 2022).

LE CONSEGUENZE DEL RITARDO DIAGNOSTICO

La narcolessia è una malattia rara, che per lo più esordisce in età infantile o giovanile, e purtroppo presenta un decorso cronico con significativo impatto sulla qualità di vita delle persone che ne sono affette e delle loro famiglie (Jennum et al., 2012). L'impatto della malattia è ulteriormente aggravato dal lungo tempo che intercorre tra l'esordio dei sintomi ed una corretta diagnosi, con un ritardo diagnostico di circa 14-15 anni, sia in Europa che negli Stati Uniti (Luca et al., 2013; Thorpy et al., 2014), che mostra un solo parziale miglioramento (i.e. circa 10 anni) in dati più recenti raccolti a livello europeo (Zhang et al., 2022). Ascoltando la voce dei pazienti, il ritardo della diagnosi risulta un elemento chiave nel determinare l'impatto negativo della malattia ed appare influenzato dall'esordio in età pediatrica, pertanto rimandando alla necessità di sensibilizzare specialisti pediatri ed insegnanti, rispetto alla problematica della sonnolenza diurna (Maski et al., 2017). Una diagnosi precoce permette infatti l'accesso a trattamenti comportamentali e farmacologici efficaci sui sintomi della malattia, in un contesto in cui le opzioni farmacologiche sono in costante evoluzione e permettono di adeguare le strategie alle necessità (studio, lavoro, maternità, vita relazionale) dei pazienti nelle diverse fasi della loro vita (Bassetti et al., 2021). Inoltre, la diagnosi precoce evita non solo lunghe peregrinazioni per i pazienti e le loro famiglie, ma anche l'utilizzo di trattamenti con effetto peggiorativo sui sintomi della narcolessia. Questo succede perché sintomi come cadute transitorie (Pillen et al., 2017) vengono inizialmente attribuiti alla presenza di epilessia o di disturbi neuromuscolari. In molti malati, una successiva più approfondita diagnosi differenziale porta all'individuazione della narcolessia. La narcolessia non è soltanto un disturbo del sonno (e della veglia), ma una condizione gravata da importanti comorbilità mediche, tra le quali obesità, pubertà precoce e alterazioni del controllo del sistema cardiovascolare (Jennum et al., 2013; Jennum et al., 2017; Ponziani et al., 2017), nonché da una fragilità psicologica che spesso sfocia in franchi problemi di comportamento, umore ed ansia, sia in età pediatrica che in età adulta (Fortuyn et al., 2011; Postiglione et al., 2018). Tale complessità richiede una gestione multidisciplinare del pa-

ziente, possibilmente evitando di sottoporlo ad una dispersiva molteplicità di valutazioni specialistiche, che perdono di vista l'unicità della persona e della sua malattia di base (Ingram et al., 2021).

LA NECESSITÀ DI UNA CORRETTA INFORMAZIONE

La rarità della narcolessia ha portato nel tempo alla costituzione di network che riuniscono i pochi Centri del Sonno esperti nella diagnosi e nella gestione della malattia, com'è avvenuto in Europa con l'European Narcolepsy Network (EU-NN, https://www.eu-nn.com/), e che promuovono eventi di sensibilizzazione sulla narcolessia (ad esempio l'European Narcolepsy Day o il World Narcolepsy Day). Tale azione di sensibilizzazione è fortemente voluta dalle associazioni di pazienti, a loro volta variabilmente presenti nei diversi Paesi. In Italia è da tempo attiva l'Associazione Italiana Narcolettici ed Ipersonni, onlus, (www.narcolessia.org), confederata ora in una organizzazione sopranazionale (European Narcolepsy Alliance for Patients, eNAP; https://www.eu-nn.com/care-and-support/support-organizations/), volta a favorire lo scambio di informazioni e di esperienze tra pazienti e a promuovere progetti comuni. L'attività di AIN, fondata nel 1996, ha dato un importante impulso nel nostro Paese all'emersione della malattia, in particolare promuovendo una serie di campagne informative con diversi mezzi di comunicazione, le quali hanno aiutato innumerevoli pazienti a riconoscere le manifestazioni della narcolessia nei sintomi che presentavano e, grazie al supporto dell'associazione, a rivolgersi ai diversi Centri del Sonno diffusi sul territorio nazionale. Nel nostro Centro della Narcolessia di Bologna si è promosso, in sinergia con AIN, un approccio multidisciplinare al paziente e ai suoi bisogni: neurologico, medico-legale, endocrinologico, psicologico, endocrinologico pediatrico, neuropsichiatrico, psichiatrico. Grazie al grande numero di pazienti preso in carico e seguito nel tempo, il Centro ha una collocazione rilevante nel panorama scientifico internazionale sulla malattia, a livello di quelli di grandi Università, quali quella di Stanford e di Harvard negli Stati Uniti.

TABELLA 1. Red flags della narcolessia

IN BAMBINI E ADOLESCENTI

- **Eccessiva sonnolenza diurna, con cambiamenti del ritmo del sonno e alterazioni comportamentali, oltre che con attacchi di sonno**
- **Cataplessia pediatrica caratterizzata non solo da attacchi transitori, ma anche da uno "stato cataplettico" con importante coinvolgimento facciale, possibile in assenza di stimoli emotivi scatenanti all'inizio della malattia, e associato a una componente ipercinetica, che in veglia, configura un disturbo del movimento**
- **Alterazione del sonno notturno con RBD, sogni vividi, allucinazioni e paralisi all'addormentamento e al risveglio**
- **Segni di alterazioni endocrino-metaboliche quali anticipazione dello sviluppo puberale e improvviso aumento di peso**

NELL'ADULTO

- **Eccessiva sonnolenza diurna con attacchi di sonno e anomalo aumento del sonno nelle 24 ore**
- **Cataplessia, sia con attacchi parziali o generalizzati in relazione a stimoli emotivi, ma anche con forme più subdole quali le interruzioni dell'eloquio e delle attività in corso**
- **Frammentazione del sonno notturno con allucinazioni, paralisi e RBD**

IL PROGETTO "RED FLAGS"

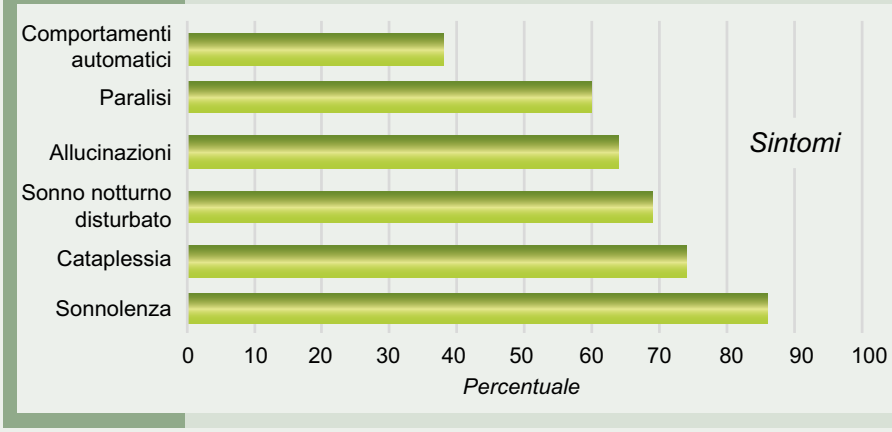
La necessità di aumentare la consapevolezza di malattia tra professionisti ha portato nel 2017 AIN a promuovere un progetto finalizzato alla stesura di un documento che ha proposto i sintomi di allarme, cioé le "Red flags" della narcolessia, che permettono a tutti i medici di identificare precocemente la malattia. Il progetto ha coinvolto AIN unitamente a rappresentanti di diverse figure di professionisti sanitari (Società Italiana di Neurologia, Società Italiana di Neurologia Pediatrica, Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale, Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Medicina Generale, Società Italiana di Neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, Associazione Nazionale Medici di Direzione Ospedaliera) e di esperti del sonno (Associazione Italiana di Medicina del Sonno, World Association of Sleep Medicine) che hanno partecipato a diversi incontri guidati da un comitato scientifico che ha messo insieme competenze metodologiche (IRCCS Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna), conoscenze ed esperienze nella gestione della narcolessia ed esperienze nell'organizzazione della gestione delle malattie rare (Centro Nazionale delle Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità, CNMR, ISS). Sono state proposte delle raccomandazioni circa i possibili sintomi di allarme della narcolessia, considerando sia pazienti in età adulta che in età pediatrica, per poi analizzare le possibili barriere e gli elementi facilitanti la diagnosi. Il progetto ha avuto come esito la definizione di una serie di raccomandazioni, che hanno incluso i punti di vista di tutti gli specialisti coinvolti con il fine di poter essere massimamente condivise e comprensibili per i diversi professionisti sanitari (Vignatelli et al., 2019). Le raccomandazioni per il paziente pediatrico e per l'adulto (Vignatelli et al., 2019) sono riportate nella **TABELLA 1** e sono disponibili, anche in forma divulgativa, sul sito dell'AIN (https://www.narcolessia.org/red-flags-per-la-narcolessia/). L'auspicio, a proposito delle Red flags, è che la loro diffusione aiuti a ridurre il ritardo diagnostico.

IL REGISTRO NAZIONALE ReN&IS

Un altro grande progetto italiano ha visto il coinvolgimento di AIN e del CNMR

FIGURA 1

Prevalenza dei sintomi attivi nella popolazione di pazienti affetti da narcolessia all'arruolamento nello studio PASS-pitolisant



dell'ISS per lo sviluppo di un registro nazionale della narcolessia e delle ipersonnie centrali volto a tracciare finalmente lo stato delle cose per quanto riguarda la prevalenza e l'accesso alle cure dei pazienti con narcolessia (https://w3.iss.it/site/cnmr/registrare/narcolessia/entry.aspx). Il progetto è stato profondamente voluto da Icilio Ceretelli, fondatore di AIN, purtroppo scomparso prima di poterne vedere la realizzazione, ed è stato a lui dedicato. Il registro è stato sviluppato nell'ambito della piattaforma RegistRare, ovvero la piattaforma nazionale registri di patologia dell'ISS, e ha preso il nome di "Registro per la Ricerca Scientifica e Clinica sulla Narcolessia e le Ipersonnie del sistema nervoso centrale (ReN&IS)". Gli obiettivi del registro sono i seguenti:

1) quantificazione del numero e definizione della tipologia di pazienti affetti da narcolessia e ipersonnia rara in Italia;
2) studio della prognosi a lungo termine della narcolessia e delle altre ipersonnie rare con informazioni sul decorso della malattia secondo semplici misure di esito;
3) studio delle comorbidità della narcolessia e delle altre ipersonnie rare;
4) monitoraggio dei trattamenti in uso, in termini di efficacia e di sicurezza;
5) messa a disposizione dei pazienti registrati di report standardizzati sul decorso della loro condizione.

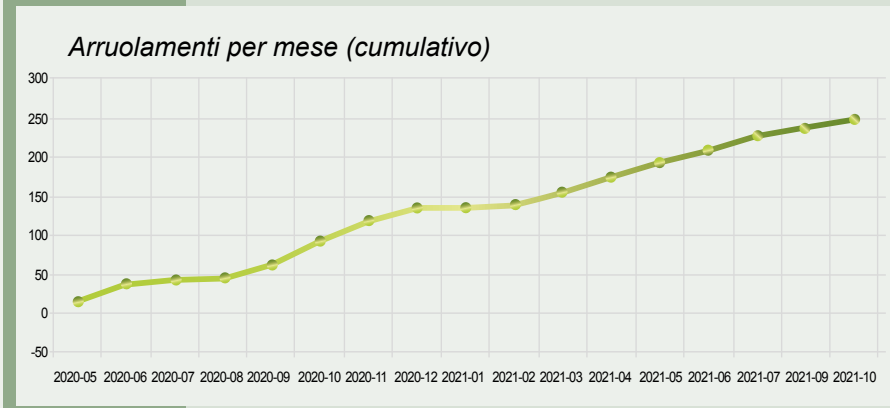
A questi cinque obiettivi fondamentali si aggiungono lo studio della prognosi a lungo termine della narcolessia e delle altre ipersonnie rare, anche in termini di esiti rilevanti complessi, monitorando la qualità delle attività diagnostiche ed assistenziali e l'impianto relazionale della piattaforma del registro per collegamento a sistemi di record linkage (ovvero la possibilità di integrazione con database di flusso informativo sanitario regionali e nazionali). Il registro è stato sviluppato sotto la guida dei responsabili scientifici dell'ISS (il Direttore del Centro Nazionale Malattie Rare, dott.ssa Domenica Taruscio) e dell'AIN (il Presidente, Massimo Zenti), grazie al coinvolgimento attivo di due membri designati da AIN (prof. Fabio Pizza, dott. Luca Vignatelli), di due membri designati dal Direttore del CNMR (dott. Claudio Carta, dott.ssa Paola Torreri) e di tre clinici esperti della patologia (prof. Giuseppe Plazzi, prof. Raffaele Ferri, prof. Luigi Ferini Strambi). ReN&IS, sviluppato in accordo con la normativa vigente sulla protezione dei dati personali e dei dati sensibili, si compone di diverse schede, da compilare a cura del clinico che ha in carico il paziente, che comprendono informazioni di base e sulla diagnosi, aspetti sintomatologici registrati alla diagnosi e a ciascun follow-up, stato metabolico, dati bioumorali e polisonnografici, comorbilità, trattamenti comportamentali e farmacologici in corso e impatto della patologia. ReN&IS prevede anche la compilazione da parte del paziente di una serie di questionari inerenti al proprio bilancio sintomatologico, informazioni che tramite un codice identificativo univoco del paziente vengono ad aggiungersi direttamente ai dati inseriti dal clinico. Attualmente ReN&IS è operativo e i diversi Centri del Sonno dispersi nel territorio nazionale stanno attivamente espletando le procedure per poter immettere i dati, e finalmente costituire un grande registro utile per comprendere meglio la patologia e dare risposte ai pazienti.

IL PROFILO DELLA NARCOLESSIA IN ITALIA TRACCIATO DALLO STUDIO PASS

Contestualmente al processo di sviluppo di ReN&IS i principali Centri del Sonno italiani che seguono pazienti affetti da narcolessia sono stati coinvolti dal 2017 in uno studio post autorizzazione per il pitolisant (Post Authorization Safety Study - pitolisant, PASS-pitolisant), richiesto dall'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA), finalizzato ad un'osservazione internazionale di 5 anni sulla sicurezza del medicinale nella pratica clinica. Hanno partecipato allo studio 14 Centri italiani, arruolando 191 pazienti adulti consecutivamente candidati ad intraprendere la terapia con pitolisant, sia come monoterapia, che in sostituzione di altro medicinale o in aggiunta alla terapia farmacologica in corso. Un elemento molto importante per le prospettive del nostro Paese, apportato dallo studio, è stata l'organizzazione di una riunione annuale dei centri coinvolti, finalizzata alla condivisione e alla discussione dei percorsi diagnostici e delle scelte terapeutiche. La riunione è stata organizzata a Bologna, in concomitanza con i seminari annuali sulla diagnosi e il trattamento multidisciplinare della narcolessia da noi organizzati. Questi periodici incontri hanno favorito la costituzione di fatto di una rete di Centri delle malattie del sonno coinvolti nella cura della narcolessia e hanno promosso

la condivisione di approcci comuni per la diagnosi ed il follow-up dei pazienti, un elemento fondamentale in vista dello sviluppo di ReN&IS. I dati dei pazienti italiani inclusi nel PASS-pitolisant che sono stati registrati al basale, pur con il limite evidente di essere relativi ai soli narcolettici elegibili per un trattamento con il farmaco, sono stati riportati in una pubblicazione che costituisce una prima fotografia della narcolessia in Italia (Mutti et al., 2022). La casistica vede una netta prevalenza di pazienti con NT1 (76%), per la maggior parte (85%) già in trattamento al momento di iniziare pitolisant, ma con persistenza di sintomi attivi come indicato in **FIGURA 1**. Seppur solo parzialmente confrontabile con una più ampia casistica dell'EUNN di pazienti NT1 valutati al momento della diagnosi, è interessante notare come le prevalenze delle paralisi (60% vs 53%) e delle allucinazioni (64% vs 63%) siano sovrapponibili (Mutti et al., 2022; Luca et al., 2013).

FIGURA 2 **Andamento del reclutamento del trial TENAR**



UN TRIAL PER VALUTARE IL RUOLO DELLA TELEMEDICINA

Infine, per ovviare alla dispersione dei pazienti sul territorio nazionale rispetto ai pochi centri qualificati, problema avvertito in particolare nel nostro Centro, abbiamo avviato un progetto, che ha ottenuto un finanziamento dal Ministero della Salute (RF-2016-02364742), finalizzato allo sviluppo della telemedicina per la gestione a distanza della narcolessia, mantenendo un approccio multidisciplinare che copre gli aspetti neurologici, endocrino-metabolici e, in caso di necessità, medico-legali della malattia. Il progetto, denominato TElemedicine for NARcolepsy (TENAR), prevede una gestione di pazienti incidenti e prevalenti nell'usuale follow-up che, con randomizzazione 1:1, sono sottoposti a visite in presenza o in telemedicina. La durata dello studio è di un anno e l'obiettivo è di dimostrare la non inferiorità della gestione della narcolessia in telemedicina, rispetto alla usuale pratica clinica, su misure di esito primarie (controllo della sonnolenza quantificato con la scala di Epworth) e secondarie (controllo dei sintomi, aderenza alla terapia, controllo metabolico, qualità della vita, fattibilità, soddisfazione dell'utente e dei familiari, sicurezza e costi della patologia) (Ingravallo et al., 2020). La fase di reclutamento del progetto si è conclusa al 30 Ottobre 2021 **(FIGURA 2)** e il termine del follow-up è previsto entro fine 2022.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

L'esperienza italiana sulla narcolessia degli ultimi 10 anni ha insegnato come un modello di intervento multidisciplinare su un paziente affetto da malattia rara possa evitare estenuanti e costose peregrinazioni, possa ridurre il tempo di diagnosi, possa risolvere casi complessi e di difficile inquadramento, faciliti l'accesso alla cura e rappresenti un importante riferimento sia per la ricerca in generale, che per la sperimentazione farmacologica in particolare. In questa direzione si stanno muovendo anche organizzazioni europee, come l'European Narcolepsy Network (EU-NN), con iniziative volte all'identificazione di Centri di riferimento che possano condividere standard diagnostici e di ricerca e rappresentare punti insostituibili per l'accesso dei pazienti con narcolessia alle migliori cure. Tornando all'Italia, la disponibilità di Red flags adattate alla pratica quotidiana di tutti i medici è l'ideale premessa all'individuazione sempre più tempestiva delle persone affette da narcolessia, per evitare i ritardi diagnostici e prevenire le pesanti conseguenze che questi hanno sulla loro vita.

Bibliografia

- American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders - Third Edition (ICSD-3)*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, Plazzi G, Lecendreux M, Baldin E, Dolenc-Groselj L, Jennum P, Khatami R, Manconi M, Mayer G, Partinen M, Pollmächer T, Reading P, Santamaria J, Sonka K, Dauvilliers Y, Lammers GJ. *European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children*. Eur J Neurol. 2021 Sep; 28(9): 2815-2830. doi: 10.1111/ene.14888. Epub 2021 Jun 25. PMID: 34173695.
- Fortuyn HA, Mulders PC, Renier WO, Buitelaar JK, Overeem S. *Narcolepsy and psychiatry: an evolving association of increasing interest.* Sleep Med. 2011 Aug; 12(7): 714-9. doi: 10.1016/j.sleep.2011.01.013. PMID: 21689985.
- Ingram DG, Jesteadt L, Crisp C, Simon SL. *Treatment and care*

delivery in pediatric narcolepsy: a survey of parents, youth, and sleep physicians. J Clin Sleep Med. 2021 May 1; 17(5): 875-884. doi: 10.5664/jcsm.9054. PMID: 33283753; PMCID: PMC8320485.
- Ingravallo F, Vignatelli L, Pagotto U, Vandi S, Moresco M, Mangiaruga A, Oriolo C, Zenesini C, Pizza F, Plazzi G. *Protocols of a diagnostic study and a randomized controlled non-inferiority trial comparing televisits vs standard in-person outpatient visits for narcolepsy diagnosis and care: TElemedicine for NARcolepsy (TENAR)*. BMC Neurol. 2020 May 11; 20(1): 176. doi: 10.1186/s12883-020-01762-9. PMID: 32393279; PMCID: PMC7212602.
- Jennum P, Ibsen R, Petersen ER, Knudsen S, Kjellberg J. *Health, social, and economic consequences of narcolepsy: a controlled national study evaluating the societal effect on patients and their partners*. Sleep Med. 2012 Sep; 13(8): 1086-93. doi: 10.1016/j.sleep.2012.06.006. Epub 2012 Jul 25. Erratum in: Sleep Med. 2013 Oct; 14(10): 1039-40. PMID: 22841027.
- Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, Kjellberg J. *Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study.* Sleep. 2013 Jun 1; 36(6): 835-40. doi: 10.5665/sleep.2706. PMID: 23729926; PMCID: PMC3649826.
- Jennum P, Pickering L, Thorstensen EW, Ibsen R, Kjellberg J. *Morbidity of childhood onset narcolepsy: a controlled national study*. Sleep Med. 2017 Jan; 29: 13-17. doi: 10.1016/j.sleep.2016.09.013. Epub 2016 Nov 3. PMID: 28153208.
- Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, Pizza F, Jennum PJ, Dauvilliers Y, Overeem S. *Narcolepsy*. Nat Rev Dis Primers. 2017 Feb 9; 3: 16100. doi: 10.1038/nrdp.2016.100. PMID: 28179647.
- Lopez R, Barateau L, Evangelista E, Chenini S, Robert P, Jaussent I, Dauvilliers Y. *Temporal Changes in the Cerebrospinal Fluid Level of Hypocretin-1 and Histamine in Narcolepsy.* Sleep. 2017 Jan 1; 40(1): zsw010. doi: 10.1093/sleep/zsw010. PMID: 28364477; PMCID: PMC5806580.
- Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, Mayer G, Javidi S, Iranzo A, Santamaria J, Peraita-Adrados R, Hor H, Kutalik Z, Plazzi G, Poli F, Pizza F, Arnulf I, Lecendreux M, Bassetti C, Mathis J, Heinzer R, Jennum P, Knudsen S, Geisler P, Wierzbicka A, Feketeova E, Pfister C, Khatami R, Baumann C, Tafti M; European Narcolepsy Network. *Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study.* J Sleep Res. 2013 Oct; 22(5): 482-95. doi: 10.1111/jsr.12044. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23496005.
- Maski K, Steinhart E, Williams D, Scammell T, Flygare J, McCleary K, Gow M. *Listening to the Patient Voice in Narcolepsy: Diagnostic Delay, Disease Burden, and Treatment Efficacy*. J Clin Sleep Med. 2017 Mar 15; 13(3): 419-425. doi: 10.5664/jcsm.6494. PMID: 27923434; PMCID: PMC5337589.
- Mutti C, Brunetti V, Figorilli M, Liguori C, Pizza F, Proserpio P, Sacco T, Pedrazzi G, Lecomte I, Blanchard N, Agostoni EC, Bonanni E, Centonze D, Cicolin A, Della Marca G, Ferini-Strambi L, Ferri R, Gigli GL, Izzi F, Liguori R, Lodi R, Nobili L, Parrino L, Placidi F, Puligheddu M, Romigi A, Savarese MA, Terzaghi M, Plazzi G. *Clinical characteristics of a large cohort of patients with narcolepsy candidate for pitolisant: a cross-sectional study from the Italian PASS Wakix® Cohort*. Neurol Sci. 2022 Jun 25. doi: 10.1007/s10072-022-06210-9. Epub ahead of print. PMID: 35750949.
- Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. *A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains.* Nat Med. 2000 Sep; 6(9): 991-7. doi: 10.1038/79690. PMID: 10973318.
- Pillen S, Pizza F, Dhondt K, Scammell TE, Overeem S. *Cataplexy and Its Mimics: Clinical Recognition and Management*. Curr Treat Options Neurol. 2017 Jun; 19(6): 23. doi: 10.1007/s11940-017-0459-0. PMID: 28478511.
- Pizza F, Vandi S, Liguori R, Parchi P, Avoni P, Mignot E, Plazzi G. *Primary progressive narcolepsy type 1: the other side of the coin.* Neurology. 2014 Dec 2; 83(23): 2189-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001051. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25355832; PMCID: PMC4276406.
- Ponziani V, Gennari M, Pizza F, Balsamo A, Bernardi F, Plazzi G. *Growing Up with Type 1 Narcolepsy: Its Anthropometric and Endocrine Features.* J Clin Sleep Med. 2016 Dec 15; 12(12): 1649-1657. doi: 10.5664/jcsm.6352. PMID: 27707443; PMCID: PMC5155189.
- Postiglione E, Antelmi E, Pizza F, Lecendreux M, Dauvilliers Y, Plazzi G. *The clinical spectrum of childhood narcolepsy.* Sleep Med Rev. 2018 Apr; 38: 70-85. doi: 10.1016/j.smrv.2017.04.003. Epub 2017 May 8. PMID: 28666745.
- Postiglione E, Barateau L, Pizza F, Lopez R, Antelmi E, Rassu AL, Vandi S, Chenini S, Mignot E, Dauvilliers Y, Plazzi G. *Narcolepsy with intermediate cerebrospinal level of hypocretin-1.* Sleep. 2022 Feb 14;45(2): zsab285. doi: 10.1093/sleep/zsab285. PMID: 34902030.
- Thorpy MJ, Krieger AC. *Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact.* Sleep Med. 2014 May;15(5):502-7. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.015. Epub 2014 Feb 15. PMID: 24780133.
- Vignatelli L, Antelmi E, Ceretelli I, Bellini M, Carta C, Cortelli P, Ferini-Strambi L, Ferri R, Guerrini R, Ingravallo F, Marchiani V, Mari F, Pieroni G, Pizza F, Verga MC, Verrillo E, Taruscio D, Plazzi G. *Red Flags for early referral of people with symptoms suggestive of narcolepsy: a report from a national multidisciplinary panel.* Neurol Sci. 2019 Mar; 40(3): 447-456. doi: 10.1007/s10072-018-3666-x. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30539345; PMCID: PMC6433801.
- Zhang Z, Dauvilliers Y, Plazzi G, Mayer G, Lammers GJ, Santamaria J, Partinen M, Overeem S, Del Rio Villegas R, Sonka K, Peraita-Adrados R, Heinzer R, Wierzbicka A, Högl B, Manconi M, Feketeova E, da Silva AM, Bušková J, Bassetti CLA, Barateau L, Pizza F, Antelmi E, Gool JK, Fronczek R, Gaig C, Khatami R. *Idling for Decades: A European Study on Risk Factors Associated with the Delay Before a Narcolepsy Diagnosis*. Nat Sci Sleep. 2022 May 31; 14: 1031-1047. doi: 10.2147/NSS.S359980. PMID: 35669411; PMCID: PMC9166906.

wakix®

PITOLISANT CLORIDRATO

Trattamento della NARCOLESSIA CON O SENZA CATAPLESSIA[1]

- Il **primo antagonista-agonista inverso** del **recettore H3** dell'**istamina** introdotto nell'uso clinico[1,2]
- **Efficacia** dimostrata sull'**eccessiva sonnolenza diurna**, **cataplessia** e **altri sintomi** della **narcolessia**[3,4,5]
- Buon profilo di **tollerabilità cardiovascolare** e **nessun rischio di abuso**[1,6]

(RCP WAKIX)

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica limitativa su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neurologo

Wakix® 4,5 mg Classe C
Prezzo al pubblico 495,50 Euro

Wakix® 18 mg Classe C
Prezzo al pubblico 660,00 Euro

1. Riassunto delle Caratteristiche di prodotto WAKIX®; **2.** Mutti C. et al., Neurological Sciences, Published online 25 June 2022. https://doi.org/10.1007/s10072-022-06210-9; **3.** Dauvilliers Y. et al., The Lancet Published online October 7, 2013: 1-8. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70225-4; **4.** Szakacs Z. et al., Lancet Neurol 2017 Published Online January 24, 2017: 1-10. http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30333-7; **5.** Dauvilliers Y. et al., SLEEPJ 2019, Vol.42, No 1: 1–11; **6.** Setnik B. et al., SLEEPJ 2020, Vol. 43, No. 4: 1-12.

Dep. Aifa in data 08/07/2022 - WAKI2217 V1

bioprojet ITALIA

Complesso della SCLEROSI TUBEROSA
La gestione della terapia con everolimus

Con PIERANGELO VEGGIOTTI, professore ordinario di Neuropsichiatria infantile dell'Università di Milano approfondiamo alcuni aspetti pratici legati al trattamento dei piccoli pazienti affetti da TSC con l'inibitore di mTOR everolimus

Quali sono i primi campanelli d'allarme in età precoce (entro il primo anno di vita) della manifestazione della TSC (complesso della sclerosi tuberosa)?

I campanelli di allarme sono multipli e possono manifestarsi prima della nascita, in gravidanza, con l'ecografia morfologica, con alterazioni cardiache e/o cerebrali che possono essere confermate con una RM (risonanza magnetica) all'utero, giungendo così ad una possibile diagnosi prenatale di TSC. Se non fossero evidenti o sfuggissero segni prenatali di una possibile patologia, uno dei primi segni clinici postnatali sono le macchie ipocromiche che spesso sono evidenti già verso i 2-4 mesi e che precedono spesso l'insorgenza delle crisi.
Altro segno molto frequente nel primo anno di vita è l'insorgenza di crisi epilettiche sia parziali che possono manifestarsi anche molto precocemente, sia come spasmi epilettici che si manifestano, abitualmente, dopo il quarto mese.

Pierangelo Veggiotti
Professore ordinario di Neuropsichiatria infantile Dipartimento di Scienze biomediche e cliniche L. Sacco - Università di Milano, Milano
Direttore Unità operativa complessa di Neurologia pediatrica - Ospedale V. Buzzi, Milano
Direttore Scuola di specialità in Neuropsichiatria infantile - Università di Milano, Milano

Una volta iniziato il trattamento in età pediatrica con everolimus, ogni quanto sono consigliabili i controlli ematici dell'everolemia e gli altri esami strumentali?
Quali esami vengono eseguiti di routine nel Centro in cui lavora?

Nel nostro Centro eseguiamo abitualmente emocromo, prove epatiche ed elettroliti, oltre al dosaggio dell'everolemia con una frequenza che di solito è di ogni 3-4 mesi. Importante è aver ben presente che l'efficacia di everolimus non è immediata o evidente in poche settimane, ma che si deve attendere almeno due o tre mesi per verificarne l'efficacia prima di intervenire con modificazioni della posologia. Se il farmaco viene utilizzato per la cura degli astrocitomi gigantocellulari la RM all'encefalo va eseguita ogni anno, anche se con frequenza non troppo ravvicinata.

Vista la sua vasta esperienza con everolimus, quali e quanti sono gli effetti avversi maggiormente correlabili al farmaco?
In quali casi Lei ne ha consigliato la sospensione o la riduzione di dosaggio?

L'effetto collaterale più frequente nella mia esperienza sono state le stomatiti e il secondo l'inappetenza o la perdita di peso. Nei pazienti con stomatiti la riduzione del dosaggio o

brevi periodi di sospensione hanno sempre risolto il problema, mentre nei soggetti con inappetenza significativa abbiamo dovuto sospendere la terapia (questo è avvenuto in un paio di casi).
In generale, oltre il 40% dei soggetti non ha mai presentato effetti collaterali e un altro 30% effetti collaterali minimi.
Ho spesso consigliato la sospensione del farmaco, anche per un periodo di 15 giorni, durante episodi infettivi che si protraevano e/o che non rispondevano immediatamente alla terapia prescritta dal pediatra curante. Queste sospensioni non hanno inciso in modo significativo sull'efficacia della terapia.

Come valuta l'utilizzo a lungo termine di everolimus in pazienti affetti da TSC con crisi epilettiche refrattarie?

L'efficacia dipende, a mio parere dal momento di inizio della terapia e non dal tipo di crisi. I nostri soggetti che hanno iniziato la terapia da piccoli hanno raggiunto il completo controllo delle crisi e in generale, nella nostra popolazione il 60% dei pazienti ha presentato una risposta sulle crisi superiore al 75%. I disturbi neuropsichiatrici associati alla sclerosi tuberosa (i cosiddetti sintomi T.A.N.D) non hanno invece risposto allo stesso modo, ma solo il 30% dei pazienti ha avuto un miglioramento in questo ambito.

Quali impieghi pensa, in un prossimo futuro, possano essere attribuibili ad everolimus, nell'ambito della medicina di precisione?

La nostra esperienza ci permette di affermare che l'utilizzo precocissimo di everolimus (in prima giornata o nei primi giorni di vita) nei pazienti che avevano ricevuto una diagnosi prenatale di TSC con rabdomiomi cardiaci di dimensioni tali da compromettere l'efficienza cardiaca in modo significativo, ha completamente risolto la situazione con una regressione completa dei rabdomiomi. Questo ha permesso di evitare un intervento chirurgico e ha migliorato in modo significativo la qualità di vita di questi pazienti.
Questo utilizzo precoce può aprire la prospettiva ad un intervento di tipo "preventivo" anche sugli altri sintomi e soprattutto sulla epilettogenesi se il farmaco, venendo somministrato prima dell'insorgenza delle crisi come nei nostri due pazienti, si rivelasse capace di evitare l'insorgenza delle crisi soprattutto della sindrome di West.
Questo discorso però ha come "contraltare" la valutazione di possibili effetti collaterali a lungo termine legati all'uso precoce del farmaco. Si tratta di una prospettiva molto interessante, ma che andrà valutata in un ambito più ampio e con studi controllati.

In epoca Covid secondo Lei i pazienti pediatrici e/o adulti affetti da TSC e in trattamento con everolimus possono essere a maggiore rischio di infezioni ricorrenti da Coronavirus, e sviluppare quindi forme gravi della malattia?

Nella nostra esperienza non si è avuta alcuna manifestazione o peggioramento legato al Coronavirus, ma questo è un tema che andrà valutato su popolazioni più ampie.

Secondo la sua esperienza, quanto conta l'informazione corretta ai caregivers rispetto al trattamento con everolimus? Esistono, secondo Lei, indicazioni di massima importanza da fornire ai genitori di pazienti pediatrici che devono iniziare il trattamento?

A mio parere le informazioni che devono essere fornite ai genitori devono essere improntate al realismo: il farmaco è di grandissima efficacia nel trattamento degli astrocitomi gigantocellulari e deve essere pensato come farmaco da utilizzare sempre prima della chirurgia.
Nei soggetti con epilessie farmacoresistenti, il farmaco deve essere sempre considerato e l'utilizzo non deve essere ritardato, ma utilizzato precocemente per cercare di averne il massimo vantaggio.
Il trattamento precocissimo dei rabdomiomi cardiaci di grandi dimensioni e che impattano sulla cinetica cardiaca è una prospettiva di grande interesse e deve essere considerato, anche se forse riservato a centri che ne abbiano esperienza sia per la scelta dei dosaggi (sempre molto minimi), sia per la capacità tecnica di verifica dell'andamento.
Gli effetti collaterali ci sono, ma non sono veramente impattanti e possono essere gestiti molto bene con una modulazione della terapia.
Se queste informazioni sono presentate in modo chiaro, con sicurezza e con ascolto delle preoccupazioni dei genitori, la terapia con everolimus non rappresenterà un problema di gestione, ma una chance positiva per i piccoli affetti da sclerosi tuberosa.

INSONNIA

Disponibile un IPNOTICO di nuova generazione

L'insonnia è un grave problema di salute pubblica che colpisce tra il 6% e il 10% della popolazione adulta nei paesi occidentali. Ai fini del suo trattamento recentemente sul mercato italiano si è aggiunto **l'eszopiclone, un farmaco ipnotico appartenente a un gruppo più innovativo di agenti ipnotici, noti come ipnotici di nuova generazione altrimenti dette Z-drugs.** L'eszopiclone risulta efficace quanto le benzodiazepine per questa condizione, pur essendo più sicuro e presentando un minor rischio di abuso e dipendenza (1-7). Per la precisione l'eszopiclone è l'S-isomero dello zopiclone (2). Il meccanismo d'azione dell'eszopiclone deriva probabilmente dalla modulazione dei complessi macromolecolari del recettore dell'acido γ-amminobutirrico (GABA)-A, a livello delle subunità alfa (3). L'eszopiclone viene assorbito rapidamente, con un livello sierico di picco a 1 ora e un'emivita di 6 ore (3). Gli studi hanno dimostrato che gli enzimi epatici CYP3A4 e CYP2E1 sono coinvolti in un ampio processo di ossidazione e demetilazione. La dose abituale prima di coricarsi è di 2-3 mg (3). Nei pazienti anziani la dose iniziale raccomandata è di 1 mg e può essere aumentata fino a 2 mg (3). Negli studi clinici condotti con eszopiclone, durante periodi di trattamento fino a sei mesi **non è stato osservato lo sviluppo di tolleranza in nessuno dei parametri di misurazione del sonno** (3). Per quanto riguarda la durata del tempo di utilizzo è ammesso nei pazienti con insonnia cronica un periodo di trattamento fino a una durata massima di 6 mesi (3). Le Linee Guida suggeriscono che i medici utilizzino eszopiclone come trattamento per l'insonnia iniziale (difficoltà di addormentamento) e in quello di mantenimento del sonno (difficoltà nel mantenere il sonno) negli adulti (4-5) in quanto in uno studio clinico, randomizzato, in doppio cieco e condotto vs placebo (6) si sono evidenziati:

- Riduzione della latenza del sonno
- Miglioramento della qualità del sonno
- Miglioramento del tempo di sonno totale
- Riduzione dei risvegli dopo l'inizio del sonno.

BIBLIOGRAFIA

1. Rösner S, Englbrecht C, Wehrle R, Hajak G, Soyka M. *Eszopiclone for insomnia (Review).* Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 10. Art. No.: CD010703. DOI: 10.1002/14651858.CD010703.pub2.
2. Morin AK, Willet K. *The Role of Eszopiclone in the Treatment of Insomnia.* Adv Ther 2009; 26(5):500-518. DOI 10.1007/s12325-009-0026-52009
3. RCP Esnoxiben. Gennaio 2022
4. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, Neubauer DN, Heald JL. *Clinical Practice Guideline for the Pharmacologic Treatment of Chronic Insomnia in Adults: An American Academy of Sleep Medicine.* Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Sleep Medicine 2017; 13(2); 307-49.
5. Schwab RJ. *Insonnia ed eccessiva sonnolenza diurna* (ultima modifica dei contenuti Giugno 2020). Manuali MSD Edizione Professionisti
6. Roth T, Walshb JK, Krystalc A, Wesseld T, Roehrs TA. *An evaluation of the efficacy and safety of eszopiclone over 12 months in patients with chronic primary insomnia.* Sleep Medicine 2005; 6: 487–495.
7. Gunja N. *The Clinical and Forensic Toxicology of Z-drugs.* J Med Toxicol 2013; 9(2): 155-62.

Classe C-RR
Prezzo al pubblico (IVA inclusa):
Esnoxiben 1 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054034): € 14,00
Esnoxiben 2 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054123): € 16,00
Esnoxiben 3 mg cpr rivestite con film - 30 cpr AIC 047054212): € 18,00

codice 1515C - Depositato presso Aifa in data 08/07/2022

Atrofia muscolare spinale

Risdiplam sicuro ed efficace anche in pazienti pretrattati

● Nell'ambito del recente congresso della World Muscle Society (11-15 ottobre, Halifax, Canada) sono stati presentati nuovi dati che rafforzano il profilo di efficacia e sicurezza del trattamento con risdiplam (Roche) in pazienti affetti da atrofia muscolare spinale (SMA). Ricordiamo che risdiplam è una piccola molecola in grado di ripristinare la produzione della proteina SMN funzionale, riducendo così i sintomi della malattia e rallentandone la progressione, ed è disponibile nel nostro Paese a partire dallo scorso febbraio.
I nuovi dati derivano dall'estensione a due anni dello studio esplorativo in aperto JEWELFISH che è stato condotto in un'ampia popolazione di pazienti SMA di Tipo 1, 2 o 3, con età compresa tra 6 mesi e 60 anni al momento dell'arruolamento. **Tutti i partecipanti erano stati precedentemente trattati con altre terapie mirate approvate o in sperimentazione. I nuovi dati hanno confermato la sicurezza di risdiplam. Inoltre è stato evidenziato che il trattamento ha comportato un rapido aumento dei livelli della proteina SMN, e un miglioramento della funzione motoria che si è mantenuto nei 2 anni di terapia.**
Allo studio JEWELFISH hanno preso parte 174 soggetti SMA (36% adulti), con malattia molto grave (definita sulla base di un punteggio alla Hammersmith Functional Motor Scale Expanded <10 al basale) e l'83% aveva la scoliosi. Da segnalare che il mantenimento della funzione motoria si è conservato a due anni di trattamento, dato questo particolarmente significativo anche per l'impatto positivo in termini di qualità di vita dei pazienti. Per quanto riguarda la sicurezza, gli effetti avversi emersi nello studio riflettono le caratteristiche stesse della malattia e sono risultati in linea con quanto emerso negli studi condotti su pazienti non precedentemente trattati.

Epilessie

L'AIFA "promuove" eslicarbazepina acetato

● **Lo scorso giugno, con Determina n. 429/2022 pubblicata in GU n. 137 del 14/06/22 l'AIFA ha aggiornato i criteri di rimborsabilità per eslicarbazepina acetato (Zebinix®, Bial) sulla base di un'estensione delle indicazioni del farmaco. Nello specifico, ora eslicarbazepina acetato è indicato come terapia aggiuntiva negli adolescenti e nei bambini di età superiore ai 6 anni con crisi epilettiche a esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria, e come monoterapia nel trattamento delle crisi epilettiche a esordio parziale, con o senza generalizzazione secondaria, negli adulti con epilessia di nuova diagnosi. Ricordiamo che eslicarbazepina acetato è un farmaco che agisce bloccando i canali del sodio voltaggio dipendenti, ed è dotato di un profilo di efficacia e sicurezza ampiamente documentato anche nell'ambito della real life.**

Polineuropatia amiloide da transtiretina

Da uno studio di fase 3, promettenti risultati della terapia sperimentale con eplontersen

● L'amiloidosi ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv) è una malattia genetica rara, multisistemica, grave e progressiva che si manifesta quando la proteina transtiretina assume una forma anomala e si accumula in aggregati che danno luogo alla sostanza amiloide. I depositi proteici intaccano il funzionamento di diversi organi e tessuti, come per esempio cuore, nervi, apparato gastrointestinale con complicanze anche gravi che hanno un impatto significativo sulla qualità della vita (con evoluzione a volte sfavorevole); una delle complicanze più frequenti è la neuropatia. Nei pazienti affetti da polineuropatia ereditaria mediata da transtiretina (ATTRv-PN), la terapia mira oltre che a ridurre i livelli di transtiretina, a controllare la progressione della neuropatia. In questo contesto sono significativi i risultati ottenuti con la molecola sperimentale eplontersen (Ionis Pharmaceuticals e AstraZeneca), un antisenso coniugato con un ligando, che sopprime la produzione di transtiretina. Dai dati preliminari dello studio di fase 3 NEURO-TTRansform emerge che eplontersen ha le potenzialità per diventare un trattamento sicuro ed efficace per i pazienti con ATTRv-PN. NEURO-TTRansform è uno studio randomizzato e in aperto, che ha arruolato circa 170 pazienti con polineuropatia in stadio 1 o 2. **Nei soggetti trattati si è osservata una riduzione dell'81,2% dei livelli sierici di transtiretina come anche un miglioramento dei punteggi sulla scala modified Neuropathy Impairment Score +7 che valuta l'evoluzione della neuropatia.** In parallelo, i pazienti hanno anche riportato un miglioramento della qualità di vita. Gli eventi avversi legati al trattamento sono stati simili a quanto riscontrato nel gruppo placebo, e non vi sono stati effetti che abbiano comportato la sospensione della terapia.

Patologie autoimmuni complemento-mediate

AIFA approva la **rimborsabilità** di **eculizumab** come **terapia di seconda linea** nella NMOSD e MG

● Con pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale n. 210 del 8/09/2022 l'Agenzia italiana del farmaco ha approvato la rimborsabilità di eculizumab (Soliris®, Alexion) nel trattamento dei pazienti adulti affetti da disturbo dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD) e positivi agli anticorpi anti-acquaporina 4 (AQP4) con decorso recidivante della malattia, e nel trattamento di pazienti adulti affetti da miastenia gravis generalizzata refrattaria (MGg), positivi agli anticorpi anti-recettore dell'acetilcolina (AChR). Si tratta di un enorme passo in avanti nella terapia di queste patologie neurologiche autoimmuni rare complemento-mediate per le quali ora i clinici hanno a disposizione un trattamento mirato.

Eculizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che agisce come inibitore della porzione terminale della cascata del complemento e si lega specificatamente e con elevata affinità alla proteina C5. Il farmaco è già disponibile da tempo per altre patologie rare non neurologiche.

L'approvazione di eculizumab si basa su un solido profilo di efficacia-tollerabilità anche sul lungo periodo, come evidenziato dai risultati emersi negli studi registrativi e nelle relative estensioni in aperto. **In particolare per quanto riguarda la NMOSD, nel complesso le analisi mostrano che il 94,4% dei pazienti trattati con eculizumab è risultato "relapse free" dopo una media di 3,7 anni. Per quanto riguarda la miastania gravis, nella valutazione a 3 anni il trattamento ha ridotto il tasso di recidiva del 75%,** comportando un miglioramento significativo nello svolgimento delle attività quotidiane, nelle capacità funzionali, nella forza muscolare e nella qualità di vita dei pazienti.

Parallelamente all'efficacia, il trattamento con eculizumab ha mostrato un profilo di tollerabilità favorevole, del tutto coerente con quanto noto per le altre patologie in cui è approvato.

Nello specifico come si legge nella Determina AIFA, i soggetti candidati alla terapia di seconda linea con eculizumab sono:

- Pazienti adulti affetti da NMOSD, positivi agli anticorpi anti-AQP4 con storia clinica di almeno una recidiva negli ultimi 12 mesi e un punteggio all'EDSS ≤ 7 nonostante terapia con rituximab;
- Pazienti affetti da MGg refrattaria, positivi agli anticorpi anti-AChR con malattia almeno di grado III alla MGFA; punteggio MG-ADL ≥6; presenza di almeno uno tra i seguenti criteri, nonostante il trattamento standard (timectomia se indicata; corticosteroidi e almeno altri due agenti immunosoppressori, utilizzati a dosaggi adeguati e per una durata adeguata): almeno una crisi miastenica o evento di esacerbazione importante per anno (eventi caratterizzati da debolezza o paralisi respiratoria o bulbare, tali da richiedere ospedalizzazione; non correlati a scarsa aderenza alla terapia, infezioni o uso di farmaci che possono indurre deterioramento della MG) con necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline; oppure, necessità di ricorrere a plasmaferesi o immunoglobuline iv a intervalli regolari; oppure, effetti collaterali non tollerabili/comorbidità che limitano o controindicano l'uso di immunosoppressori.

Sclerosi laterale amiotrofica

L'oligonucleotide antisenso tofersen, promettente nelle forme **SOD1**

● La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) caratterizzata da mutazione del gene SOD-1 (superossido dismutasi 1) è una rara forma della patologia che riguarda circa il 2-3% dei pazienti. Al momento come noto non esistono terapie mirate per le diverse forme di SLA. Un cambio di prospettiva però potrebbe derivare da tofersen (Biogen), un oligonucleotide antisenso in fase di valutazione come potenziale trattamento nella SLA SOD-1. Il farmaco sperimentale si lega all'mRNA di SOD1, favorendo la sua degradazione per mezzo della RNase-H con l'obiettivo di ridurre la sintesi di questa proteina. Uno studio di fase 3 pubblicato da poco sul *New England Journal of Medicine* (Miller TM et al. New Engl J Med 2022; 387: 1099-110), mette in evidenza come i pazienti trattati con tofersen, somministrato per via intratecale, mostravano un rallentamento nel declino sia della capacità respiratoria vitale che della capacità muscolare. Inoltre, sono state osservate riduzioni della proteina SOD1 totale, come atteso, e un sostanziale abbassamento dei livelli di neurofilamento, uno dei marcatori associati al danno assonale e alla neurodegenerazione. Un dato quest'ultimo che secondo gli Autori potrebbe essere interpretato come potenziale rallentamento del processo della malattia di fondo.

Ascriptin - RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ASCRIPTIN 300mg + 80mg + 70mg compresse
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Una compressa divisibile contiene: 300 mg di Acido acetilsalicilico, 80 mg di Magnesio idrossido e 91,50 mg di Alluminio ossido idrato (corrispondente a 70 mg di alluminio idrossido).
Eccipienti con effetti noti: lattosio.
3. FORMA FARMACEUTICA Compresse.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche
Adulti 1. Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori: • Dopo infarto miocardico, • Dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA), • In pazienti con angina pectoris instabile, • In pazienti con angina pectoris stabile cronica. **2.** Prevenzione della riocclusione dei by pass aorto-coronarici e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia ateromasica conclamata, nella sindrome di Kawasaki, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea. **3.** Analgesico, antipiretico e antinfiammatorio nel reumatismo, nell'artrite reumatoide, nel mal di testa e di denti, nelle nevralgie, nei dolori muscolari, articolari e mestruali, nei sintomi influenzali e da raffreddore.
Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni
Il medicinale è indicato unicamente per: artrite reumatoide, malattia reumatica, malattia di Kawasaki e come antiaggregante piastrinico.
4.2 Posologia e modo di somministrazione
Adulti *Come antiaggregante piastrinico:* 1 compressa o ½ compressa al giorno in un'unica somministrazione. *Come analgesico, antipiretico, antireumatico:* 1-2 compresse 2-4 volte al giorno, a giudizio del medico.
Popolazione pediatrica
Bambini e adolescenti di età inferiore ai 16 anni
Dosi opportunamente ridotte secondo l'età. L'assunzione delle compresse contenenti acido acetilsalicilico deve avvenire preferibilmente a stomaco pieno, particolarmente quando sia necessario somministrare il prodotto a dosi elevate o per lunghi periodi di tempo. Nel trattamento di pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati.
4.3 Controindicazioni
Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito). Malattia ulcerosa gastro-duodenale, ipersensibilità ai salicilati, diatesi emorragica. Pazienti con grave insufficienza epatica. Pazienti con grave insufficienza renale (ClCr < 30 ml/min). Grave insufficienza cardiaca non controllata. Trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5). Anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei. L'uso di questo medicinale è controindicato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore ai 16 anni ad eccezione di quanto riportato nel paragrafo 4.1. Dose > 100 mg/die durante il terzo trimestre di gravidanza. Questo medicinale non va utilizzato in corso di affezioni virali, come ad esempio varicella o influenza, a causa del rischio di sindrome di Reye.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Come per ogni altro salicilato l'assunzione di Ascriptin deve avvenire a stomaco pieno. I sali di Mg e di Al riducono l'assorbimento enterico delle tetracicline: si raccomanda di evitarne l'assunzione in corso di terapie tetracicliniche per via orale. L'alluminio idrossido può causare stitichezza e un sovradosaggio di sali di magnesio può causare ipomotilità dell'intestino; alte dosi di questo medicinale possono causare o aggravare l'ostruzione intestinale e l'ileo patologico nei pazienti a più alto rischio, come quelli con compromissione renale, in bambini di età inferiore a 2 anni o anziani. L'alluminio idrossido non è ben assorbito dal tratto gastrointestinale e gli effetti sistemici sono quindi rari in pazienti con una normale funzionalità renale. Tuttavia, dosi eccessive o uso a lungo termine, o anche dosi normali in pazienti con diete povere di fosforo o in bambini di età inferiore a 2 anni possono portare ad eliminazione del fosfato (a causa di un legame alluminio-fosfato) accompagnata da un aumento del riassorbimento osseo e ipercalciuria con rischio di osteomalacia. Si consiglia di consultare il medico nel caso di un uso a lungo termine o in pazienti a rischio di ipofosfatemia.Utilizzare con prudenza in casi di asma, gotta e nei pazienti con insufficienza epatica lieve e moderata. In pazienti affetti da deficit di G6PD, l'acido acetilsalicilico deve essere somministrato sotto stretto controllo medico a causa del rischio di emolisi (vedere paragrafo 4.8). L'impiego preoperatorio può ostacolare l'emostasi intraoperatoria. L'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). In pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali. Pertanto deve essere prestata cautela in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico o FANS e nicorandil (vedere paragrafo 4.5). Il trattamento concomitante con levotiroxina e salicilati deve essere evitato. I salicilati possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto, in caso di assunzione concomitante di levotiroxina e salicilati, i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.5).
Per dosaggi di acido acetilsalicilico ≥ 500 mg/giorno:
Ci sono evidenze che il medicinale, inibendo la sintesi di ciclo-ossigenasi/prostaglandine, possa causare una riduzione della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questo effetto è reversibile alla sospensione del farmaco. La somministrazione di Ascriptin dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità. Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini e nei ragazzi di età inferiore ai 16 anni (vedere controindicazioni paragrafo 4.3). I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. Nei pazienti che ricevono il vaccino contro la varicella l'uso di acido acetilsalicilico deve essere evitato per le 6 settimane successive alla vaccinazione (vedere paragrafo 4.5).
Informazioni su alcuni eccipienti
Ascriptin contiene lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione
L'effetto del trattamento può essere modificato se Ascriptin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e antinfiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).
Associazioni controindicate:
Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana:
Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).
Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso:
Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana:
Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche).
Metamizolo: il metamizolo quando assunto in concomitanza con acido acetilsalicilico può ridurne l'effetto sull'aggregazione piastrinica. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono basse dosi di acido acetilsalicilico per la cardioprotezione.
Ibuprofene: dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
Anticoagulanti, trombolitici/altri agenti antipiastrinici: aumento del rischio di sanguinamento.
Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi: aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico.
Potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica: a causa di un aumentato rischio di sanguinamento dovuto al potenziale effetto additivo sull'aggregazione piastrinica, la somministrazione concomitante di farmaci associati a rischio di sanguinamento deve essere intrapresa con cautela.
Nicorandil: in pazienti che ricevono in concomitanza nicorandil e FANS, incluso acido acetilsalicilico, vi è un aumento del rischio di gravi complicanze quali ulcera, perforazione ed emorragia gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina: aumento del rischio di emorragie in generale e dell'apparato gastrointestinale superiore in particolare, a causa di un possibile effetto sinergico.
Alcalinizzanti sistemici (ad es. bicarbonati): la somministrazione accelera l'escrezione dei salicilati riducendone l'efficacia terapeutica.
Ciclosporina: aumento della nefrotossicità da ciclosporina. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani.
Digossina: aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale.
Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree: aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico.
Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine.
Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison: riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi
Acetazolamide: si raccomanda cautela in caso di somministrazione concomitante di salicilati e acetazolamide poiché esiste un maggior rischio di acidosi metabolica.
Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II (sartani) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi: ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo.
Altri antipertensivi (beta bloccanti): diminuzione dell'azione antipertensiva dovuta all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie.
Levotiroxina: i salicilati, possono inibire il legame degli ormoni tiroidei alle proteine di trasporto e quindi portare ad un aumento transitorio iniziale degli ormoni tiroidei liberi, seguito da una diminuzione complessiva dei livelli di ormoni tiroidei totali. Pertanto i livelli degli ormoni tiroidei devono essere monitorati (vedere paragrafo 4.4).
Acido valproico: la somministrazione concomitante di salicilati e acido valproico può causare una riduzione del legame dell'acido valproico con le proteine e l'inibizione del metabolismo dell'acido valproico con conseguente aumento dei livelli sierici di acido valproico totale e libero. I livelli di valproato devono essere monitorati attentamente durante la somministrazione concomitante.
Tetracicline: i sali di Mg e di Al riducono l'assorbimento enterico delle tetracicline.
Uricosurici come probenecid: diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico).
Vancomicina: aumento del rischio di ototossicità da vancomicina.
Vaccino contro la varicella: si raccomanda di non somministrare salicilati ai pazienti che hanno ricevuto la vaccinazione contro la varicella per un periodo di sei settimane dopo la vaccinazione. Casi di sindrome di Reye si sono verificati a seguito dell'uso di salicilati durante l'infezione da varicella.
Tenofovir: la somministrazione concomitante di tenofovir disoproxil fumarato e FANS può aumentare il rischio di insufficienza renale in particolare in quei pazienti che presentano fattori di rischio di disfunzione renale. Pertanto se tenofovir disoproxil viene cosomministrato con un FANS, si deve monitorare in modo adeguato la funzionalità renale.
Alcool: quando assunto insieme ad acido acetilsalicilico l'alcool può aumentare il rischio di lesioni gastrointestinali e prolungare il tempo di sanguinamento. Pertanto, le bevande alcoliche devono essere assunte con cautela dai pazienti durante e nelle 36 ore successive all'assunzione di acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4).
4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento
Gravidanza
L'impiego in gravidanza per lunghi periodi e la somministrazione negli ultimi tre mesi della gravidanza devono avvenire soltanto dietro prescrizione medica poiché l'acido acetilsalicilico può provocare fenomeni emorragici nel feto e nella madre, ritardi di parto e, nel nascituro, precoce chiusura del dotto di Botallo. Durante gli ultimi tre mesi e in particolare nelle ultime settimane di gravidanza, sarebbe comunque opportuno evitare l'uso di acido acetilsalicilico.
- Basse dosi (fino a 100 mg/die)
Gli studi clinici indicano che le dosi fino a 100 mg/die possono essere considerate sicure limitatamente ad un impiego in ambito ostetrico, che richiede un monitoraggio specialistico.
- Dosi di 100-500 mg/die
Ci sono insufficienti dati clinici relativi all'uso di dosi superiori a 100 mg/die fino a 500 mg/die. Quindi, le raccomandazioni di seguito riportate per le dosi di 500 mg/die ed oltre si applicano anche a questo range di dosaggio.
- Dosi di 500 mg/die ed oltre
L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo

sviluppo embrio/fetale. Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine, nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache era aumentato da meno dell'1% fino a circa l'1,5%. E' stato stimato che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre e post-impianto e di mortalità embrio-fetale. Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori della sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico. Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari. Se l'acido acetilsalicilico è usato da una donna in attesa di concepimento o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: • tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare); • disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios; la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a: • possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse; • inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico alle dosi > 100 mg/die è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Poichè viene escreto nel latte materno l'uso del medicinale non è raccomandato durante l'allattamento a causa del rischio di produrre effetti indesiderati nel bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ascriptin non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La frequenza delle reazioni avverse descritte di seguito è definita attraverso la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, ≤ 1/100), raro (≥1/10.000, ≤ 1/1.000), molto raro (≤ 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con acido acetilsalicilico:

Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Qualche tipo di effetto indesiderato si manifesta nel 5%-7% dei pazienti.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: ipoprotrombinemia (a dosi elevate). Non comune: anemia. Non nota: sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. Trombocitopenia. Anemia emolitica in pazienti affetti da deficit di glucosio 6 fosfato deidrogenasi (G6PD) (vedere paragrafo 4.4). Pancitopenia, citopenia bilineare, anemia aplastica, insufficienza midollare, agranulocitosi, neutropenia, leucopenia.

Patologie del sistema nervoso

Non nota: a dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione.

Emorragia intracranica che potrebbe essere fatale, specialmente quando il medicinale è somministrato agli anziani.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non nota: a dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Non nota: edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie gastrointestinali

Comune: emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. Non nota: • Patologie del tratto gastrointestinale superiore: esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. • Patologie del tratto gastrointestinale inferiore: ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino (colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. Pancreatite acuta nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie epatobiliari

Non comune: epatotossicità, in particolare in pazienti con artrite giovanile. Non nota: aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare, epatite cronica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: orticaria, eruzione esantematica, angioedema, eruzioni fisse.

Patologie renali e urinarie

Non nota: insufficienza renale. Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni).

Non nota: in pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci.

Non nota: edema associato a dosi elevate di acido acetilsalicilico.

Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali

Non nota: ritardo del parto.

Patologie vascolari

Non nota: emorragia potenzialmente fatale, vasculite compresa la Porpora di Schönlein-Henoch.

Patologie cardiache

Non nota: Sindrome di Kounis nel contesto di una reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Non nota: ematospermia.

I seguenti effetti indesiderati possono essere riscontrati durante il trattamento con associazioni di magnesio e alluminio idrossido:

Effetti indesiderati non sono comuni alle dosi raccomandate.

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: reazioni di ipersensibilità, quali prurito, orticaria, angioedema e reazioni anafilattiche.

Patologie gastrointestinali

Non comune: diarrea o stipsi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del metabolismo e della nutrizione

Non nota: ipermagnesiemia, iperalluminemia, ipofosfatemia, durante l'uso prolungato o ad alte dosi o anche a dosi normali del medicinale in pazienti con diete povere di fosforo o in bambini di età inferiore ai 2 anni, che può causare un aumento del riassorbimento osseo, ipercalciuria, osteomalacia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

La tossicità da salicilati può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. Il sovradosaggio con salicilati, in particolare nei bambini piccoli, può portare a grave ipoglicemia e ad intossicazione potenzialmente fatale. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Tra i sintomi vi sono capogiro, vertigini, tinnito, sordità, sudorazione, nausea e vomito, cefalea, stato confusionale, visione offuscata, vasodilatazione e iperventilazione, disturbi neurologici come confusione, delirio, convulsioni e coma). La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica mentre nell'adulto si riscontra alcalosi respiratoria. Con il sovradosaggio acuto e cronico di acido acetilsalicilico può presentarsi edema polmonare non cardiogeno (vedere paragrafo 4.8). Sintomi riportati di sovradosaggio acuto con idrossido di alluminio e sali di magnesio in combinazione includono diarrea, dolori addominali, vomito. Alte dosi di magnesio ed alluminio possono causare o aggravare l'ostruzione intestinale e l'ileo patologico in pazienti a rischio (vedere paragrafo 4.4). La gestione di un'intossicazione è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione dei farmaci (lavanda gastrica, diuresi alcalina forzata) e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Nei casi di grave intossicazione e se la funzionalità renale è deficitaria, l'emodialisi è consigliata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antitrombotici, antiaggreganti piastrinici, codice ATC: B01AC06.

Valutazione del potere tampone "in vivo". La somministrazione orale nel ratto Wistar di Ascriptin in confronto con ASA e con Al(OH)3 + Mg(OH)2 evidenzia la non influenza della componente acida sull'azione tampone della componente alcalina. Le proprietà analgesica, antipiretica e antinfiammatoria di Ascriptin, valutate mediante modelli farmacologici classici, hanno evidenziato di essere sovrapponibili a quelle riconosciute per l'acido acetilsalicilico alle stesse dosi di quelle contenute nell'Ascriptin. Il trattamento con dosi uniche sub-tossiche di Ascriptin (460-676 mg/kg per os nel ratto Wistar) provoca un'alterazione dell'equilibrio acido-base del sangue analogo a quello determinato da uguali dosi di acido acetilsalicilico. Si ha pure un modesto incremento dell'acidità totale, tuttavia la quantità di acido cloridrico libero è minore rispetto a quella provocata dalla somministrazione di acido acetilsalicilico, in dosi pari a quelle contenute nell'Ascriptin. E' stata evidenziata l'attività antiaggregante piastrinica di Ascriptin valutando l'inibizione del trombossano in volontari sani: in tutti i soggetti studiati un'inibizione completa compariva entro 60 minuti dalla somministrazione e persisteva tale per almeno 24 ore. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si e' verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La somministrazione orale di Ascriptin ha evidenziato un rapido assorbimento dell'acido acetilsalicilico in esso contenuto: il picco si raggiunge entro 60' con livelli sierici compresi fra 2,76 e 6,75 mg/ml.

Biodisponibilità.

"In vitro" è stato dimostrato che gli idrossidi di magnesio e alluminio aumentano significativamente il potere di dissoluzione dell'acido acetilsalicilico. L'assorbimento è risultato uguale sia per l'acido acetilsalicilico libero che per quello contenuto nell'Ascriptin; tuttavia la più alta velocità di dissoluzione porta, per Ascriptin, ad un più veloce ed alto picco sierico di salicilato. "In vivo" gli idrossidi di magnesio e alluminio, privi di effetti sistemici, tamponano, per un tempo di circa 32 minuti, il pH del succo gastrico attorno a valori di 3-5, vicini quindi al pK dell'acido acetilsalicilico e di conseguenza ne accelerano e facilitano l'assorbimento, proteggendo così la mucosa gastroduodenale dagli effetti irritanti e lesivi dell'acido acetilsalicilico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Per somministrazione acuta.

DL_{50} ratto S.D. per os: 2030 mg/kg.

La provata non influenza della componente antiacida sulla ben nota bassa tossicità acuta dell'acido acetilsalicilico ha reso inutili ulteriori prove di tossicità acuta.

Per somministrazioni prolungate.

Ratti Wistar 30 giorni. Somministrazioni orali quotidiane di 338/667 e 1015 mg/kg. Sono state ben tollerate le dosi fino a 667 mg/kg. Alla dose di 1015 mg/kg (140 volte superiore alla dose terapeutica comparata) si ha invece azione negativa sul peso e mortalità accentuata. Ratti Wistar in accrescimento 150 giorni. Somministrazioni orali quotidiane di 200 mg/kg (30 volte superiore alla dose terapeutica comparata) non influenzano l'accrescimento corporeo (peso), la crasi ematica, la funzionalità epatica, peso e aspetto degli organi principali. Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti amido di mais; lattosio; talco; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore Scatola da 20 compresse divisibili in blister opaco.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ACARPIA FARMACEUTICI S.r.l. Viale L. Majno, 18 20129 – Milano (Italia)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 023075029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Aprile 1975. Data del rinnovo più recente: 14 Marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Gennaio 2022

ESNOXIBEN

Eszopiclone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di eszopiclone.
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di eszopiclone.
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 3 mg di eszopiclone.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA
Compressa rivestita con film
ESNOXIBEN 1 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore azzurro, rotonde, biconvesse, con impresso "1" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.
ESNOXIBEN 2 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore bianco, rotonde, biconvesse, con impresso "2" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.
ESNOXIBEN 3 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, di colore blu, rotonde, biconvesse, con impresso "3" su un lato e con diametro medio di circa 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche
ESNOXIBEN è indicato per il trattamento dell'insonnia negli adulti, di solito per una durata a breve termine.
Le benzodiazepine o i composti simil-benzodiazepinici sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone l'individuo a grave disagio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione
Posologia
Adulti: la dose iniziale raccomandata è di 1 mg. Il dosaggio può essere aumentato a 2 mg o 3 mg, se clinicamente indicato. Si raccomanda l'utilizzo della dose minima efficace di eszopiclone per il paziente. La dose totale di eszopiclone non deve superare i 3 mg.
L'eszopiclone deve essere assunto in una singola somministrazione immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.
In ogni caso, la durata del trattamento deve essere quella minima necessaria per un trattamento efficace e non deve superare le quattro settimane, compreso il periodo di sospensione graduale.
In alcuni casi, ad esempio nei pazienti con insonnia cronica, potrebbe essere necessario prolungare il periodo di trattamento fino a una durata massima di 6 mesi (vedere paragrafo 5.1).
Questo richiede regolari monitoraggi e valutazione delle condizioni del paziente, poiché con la durata del trattamento aumenta il rischio di abuso e dipendenza (vedere paragrafo 4.4).
Interazioni con altri farmaci
La dose non deve superare i 2 mg nei pazienti adulti non anziani che assumono ketoconazolo o altri potenti inibitori del CYP3A4. Eszopiclone è controindicato nei pazienti anziani in trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3).
Inoltre, può essere necessaria una riduzione della dose di eszopiclone se somministrato in concomitanza con medicinali aventi effetti deprimenti noti sul SNC (vedere paragrafo 4.5).
Popolazioni speciali
Anziani (età ≥ 65 anni):
La dose iniziale raccomandata nei pazienti anziani è di 1 mg immediatamente prima di coricarsi. In questi pazienti la dose può essere aumentata fino a 2 mg, se clinicamente indicato. La dose raccomandata non deve essere superata (vedere paragrafo 5.2).
Compromissione epatica:
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).
Eszopiclone è controindicato in pazienti con insufficienza epatica grave poiché può precipitare un'encefalopatia (vedere paragrafi 4.3 e 5.2).
Compromissione renale:
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 5.2).
In pazienti con compromissione renale grave la dose massima raccomandata di eszopiclone è di 2 mg.
Popolazione pediatrica
Eszopiclone non deve essere utilizzato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.3).
La sicurezza e l'efficacia di eszopiclone in bambini e adolescenti non sono state stabilite.
Modo di somministrazione
ESNOXIBEN è per uso orale.
Le compresse non devono essere frantumate o rotte prima dell'assunzione poiché il principio attivo ha un gusto amaro.

4.3 Controindicazioni
- Ipersensibilità al principio attivo, allo zopiclone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Miastenia grave
- Insufficienza respiratoria grave
- Grave sindrome da apnea notturna
- Insufficienza epatica grave
- Pazienti anziani in trattamento concomitante con potenti inibitori del CYP34A (vedere paragrafo 4.5)
- Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego
Generali
Quando sia possibile, si deve identificare la causa dell'insonnia. È necessario trattare i fattori che ne stanno alla base prima di prescrivere un ipnotico. La mancata remissione dell'insonnia dopo un periodo di 7-14 giorni di trattamento può indicare la presenza di un disturbo psichiatrico o fisico primario e il paziente deve essere attentamente rivalutato ad intervalli regolari.
Danno respiratorio cronico
Deve essere usata cautela quando si prescrive eszopiclone a pazienti con insufficienza respiratoria in quanto le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche hanno mostrato di compromettere le vie respiratorie.
Rischi derivanti dall'uso concomitante di oppioidi
L'utilizzo concomitante di eszopiclone e oppioidi può portare a sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come eszopiclone, con oppioidi deve essere riservata a quei pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Nel caso in cui si decida di prescrivere eszopiclone in concomitanza con oppioidi, si deve usare la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni posologiche generali al paragrafo 4.2).
I pazienti devono essere attentamente monitorati per i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A tale riguardo, si raccomanda vivamente di informare i pazienti e chi se ne prende cura (se pertinente) di essere consapevoli di tali sintomi (vedere paragrafo 4.5).
Rischio di dipendenza
L'uso delle benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche come eszopiclone può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psicologica.
Il rischio di dipendenza aumenta con:
- dose e durata del trattamento
- è anche maggiore in pazienti con storia di disturbi psichiatrici e/o abuso di alcool, farmaci o droga
- pazienti con marcati disturbi della personalità.

Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, una brusca interruzione del trattamento sarà accompagnata da sintomi di astinenza. Questi possono consistere in cefalea, dolore muscolare, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni o crisi epilettiche.
I pazienti che richiedono un trattamento prolungato (vedere paragrafo 4.2) devono essere regolarmente monitorati e valutati per potenziali segni di dipendenza (es. assunzione del medicinale in quantità maggiori o più a lungo del previsto, desiderio persistente o sforzi infruttuosi per ridurre o controllare l'uso del medicinale) e gestiti in base all'esigenza clinica.
Astinenza
Dopo l'interruzione del trattamento con eszopiclone sono stati riportati sintomi da astinenza (inclusi dolori addominali, cefalea, aumento dell'appetito e insonnia).
Insonnia di rimbalzo
Dopo l'interruzione del trattamento con eszopiclone è stata osservata insonnia da rimbalzo come un aumento della latenza del sonno per una o due notti. Questi eventi si sono risolti senza intervento. È importante che i pazienti siano consapevoli della possibilità di fenomeni di rimbalzo, minimizzando così l'ansia se tali sintomi dovessero svilupparsi quando il medicinale viene sospeso.
Tolleranza
Negli studi clinici condotti con eszopiclone, durante periodi di trattamento fino a sei mesi non è stato osservato lo sviluppo di tolleranza in nessuno dei parametri di misurazione del sonno (vedere paragrafo 5.1).
Compromissione della memoria e psicomotoria
Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche come eszopiclone possono indurre amnesia anterograda e compromissione psicomotoria, incluse lesioni accidentali e cadute. In particolare i pazienti anziani possono essere più vulnerabili alle cadute con conseguenti traumi quali ad esempio la frattura dell'anca.
L'amnesia si manifesta solitamente diverse ore dopo l'assunzione del medicinale. Per ridurre il rischio, i pazienti devono assicurarsi di poter dormire ininterrottamente per almeno 8 ore (vedere paragrafo 4.8).
Il rischio di compromissione psicomotoria nella giornata successiva, inclusa la compromissione della capacità di guidare, aumenta se:
- eszopiclone viene assunto quando rimangono meno di 12 ore prima di eseguire attività che richiedono attenzione mentale (vedere paragrafo 4.7)
- viene assunta una dose più alta di quella raccomandata
- eszopiclone viene co-somministrato con altri farmaci ad effetto deprimente il sistema nervoso centrale (SNC) o con altri farmaci che aumentano i livelli ematici di eszopiclone, oppure con alcool o sostanze illecite (vedere paragrafo 4.5).

L'eszopiclone deve essere assunto con una singola somministrazione, immediatamente prima di coricarsi e non deve essere ri-somministrato durante la stessa notte.
Depressione e tendenza al suicidio
Eszopiclone deve essere somministrato con cautela in pazienti che manifestano sintomi di depressione.
Le benzodiazepine e le sostanze simil-benzodiazepiniche come l'eszopiclone non devono essere utilizzate senza un appropriato trattamento della depressione o dell'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti).
Poiché tali disturbi possono essere associati a tendenze suicide, a questi pazienti deve essere somministrata la minore quantità possibile di eszopiclone, per ridurre il rischio di sovradosaggio intenzionale (vedere paragrafo 5.1). Durante l'uso di eszopiclone può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.

Bruno

Diversi studi epidemiologici mostrano un aumento dell'incidenza di suicidi e di tentativi di suicidio nei pazienti con o senza depressione, che erano stati trattati con benzodiazepine e altri ipnotici, zopiclone compreso.
Non è stato stabilito un nesso di causalità.
Abuso/dipendenza da alcool, farmaci e droga
Eszopiclone deve essere usato con estrema cautela in pazienti con problemi o con una storia di abuso e/o dipendenza da alcool, farmaci o droga.
Reazioni psichiatriche e paradosse
Quando si usano benzodiazepine e sostanze simil-benzodiazepiniche, è noto che possano verificarsi reazioni come irrequietezza, aggravamento dell'insonnia, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, accessi d'ira, incubi, parasonnia, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato ed altre alterazioni del comportamento. Esse possono essere indotte dal farmaco, di origine spontanea o come risultato di un sottostante disturbo psichiatrico o fisico. Tali reazioni è più probabile che si verifichino negli anziani. Qualsiasi nuovo segno o sintomo comportamentale richiede una valutazione attenta e immediata e deve essere considerata l'interruzione della somministrazione di eszopiclone.
Sonnambulismo e comportamenti associati
In pazienti che avevano assunto eszopiclone e che non erano completamente svegli sono stati segnalati sonnambulismo e altri comportamenti associati come "guidare nel sonno", preparare e mangiare cibo, telefonare o avere rapporti sessuali, con amnesia per l'evento.
Sembra che l'uso di alcool e di altri deprimenti il SNC insieme a eszopiclone aumenti il rischio di tali comportamenti, così come l'uso di eszopiclone a dosi che superano la dose massima consigliata.
Nei pazienti che presentano tali comportamenti, l'interruzione del trattamento con eszopiclone deve essere fortemente presa in considerazione a causa del rischio per i pazienti stessi e per le altre persone (vedere paragrafo 4.5 e 4.8).
ESNOXIBEN contiene sodio.
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, vale a dire essenzialmente 'privo di sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'uso concomitante con alcool va evitato poiché l'effetto sedativo di eszopiclone può essere aumentato (vedere paragrafo 4.7).
In combinazione con altri farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale (SNC) (ad esempio antipsicotici, ansiolitici, rilassanti muscolari, antiepilettici e antistaminici sedativi) si può verificare un aumento dell'effetto sedativo centrale. Una riduzione della dose di eszopiclone può essere necessaria quando co-somministrato con sostanze aventi un noto effetto deprimente il SNC come olanzapina.
Quella del CYP3A4 è una delle principali vie metaboliche di eliminazione dell'eszopiclone, con un contributo secondario del CYP2E1. L'esposizione ad eszopiclone è risultata aumentata di circa 2 volte dalla somministrazione concomitante di ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4, al dosaggio di 400 mg al giorno per 5 giorni. Altri potenti inibitori del CYP3A4 (come altri antimicotici azolici, antibiotici macrolidi, succo di pompelmo) dovrebbero comportarsi in modo simile. Di conseguenza, l'effetto ipnotico di eszopiclone può essere aumentato (vedere paragrafo 4.4). Una riduzione della dose di eszopiclone può essere richiesta quando viene somministrato in concomitanza con inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.2). L'uso di eszopiclone è controindicato nei pazienti anziani che ricevono in concomitanza potenti inibitori del CYP3A4 (vedere paragrafo 4.3).
L'esposizione a zopiclone racemico è stata ridotta dell'80% dall'uso concomitante di rifampicina, un potente induttore del CYP3A4. Un effetto simile potrebbe essere prevedibile con l'uso concomitante di eszopiclone e altri potenti induttori degli enzimi del citocromo P450 come carbamazepina, fenitoina ed Erba di S. Giovanni (iperico).
Eszopiclone non influenza i profili farmacodinamici e farmacocinetici di paroxetina, digossina, warfarin, né il profilo farmacodinamico di lorazepam.
In pazienti con disturbi dell'umore, la somministrazione concomitante di eszopiclone con fluoxetina o escitalopram non ha influenzato negativamente gli effetti farmacodinamici di eszopiclone o del medicinale antidepressivo (vedere paragrafo 5.1).
La somministrazione concomitante di benzodiazepine o sostanze simil-benzodiazepiniche con analgesici narcotici può aumentare il loro effetto euforizzante e potrebbe condurre ad un aumento della dipendenza fisica.
Oppioidi
L'utilizzo concomitante di farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati come eszopiclone con oppioidi, aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo deprimente il SNC. Il dosaggio e la durata del trattamento concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Non sono disponibili o vi sono in numero limitato dati sull'uso di eszopiclone nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.
ESNOXIBEN non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.
In caso di assunzione di zopiclone racemico durante le fasi terminali della gravidanza, possono verificarsi sintomi di astinenza nel periodo post-natale nel neonato. Durante l'ultimo trimestre, esiste il rischio di effetti farmacologici avversi sul feto e/o sul neonato, come ipotonia, depressione respiratoria e ipotermia.
Allattamento
Non è noto se eszopiclone o il suo metabolita (S)-N-demetil zopiclone siano escreti nel latte materno umano. Studi sull'uomo e sull'animale con lo zopiclone racemico hanno rivelato un passaggio nel latte materno. Un rischio per il bambino allattato non può essere escluso.
ESNOXIBEN non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.
Fertilità
Negli studi clinici sull'uomo non si sono avute evidenze di fertilità compromessa nei maschi e nelle femmine dopo trattamento fino a 6 mesi.
Tuttavia, gli studi sugli animali condotti con eszopiclone hanno mostrato alterazioni della fertilità maschile e femminile in diverse specie (vedere paragrafo 5.3). L'influenza di eszopiclone sulla fertilità maschile e femminile dopo somministrazione cronica (> 6 mesi) nell'uomo è sconosciuta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eszopiclone compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per diverse ore dopo la somministrazione. Sedazione, amnesia, visione offuscata, alterazione della concentrazione e della funzione muscolare possono influenzare negativamente la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata.
I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o operare su macchinari se manifestano uno di questi effetti il giorno successivo l'assunzione di eszopiclone.
Per minimizzare gli effetti descritti, si raccomanda un periodo di almeno 12 ore fra l'assunzione di eszopiclone e la guida di veicoli, l'uso di macchinari e lavorare in luoghi sopraelevati.
Con eszopiclone in monoterapia, alle dosi terapeutiche, si sono verificati compromissione della capacità di guidare veicoli e comportamenti come "addormentarsi al volante" (vedere paragrafo 4.4).
Inoltre, la co-somministrazione di eszopiclone con alcol e altri farmaci ad effetto deprimente sul SNC aumenta il rischio di tali comportamenti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). I pazienti devono essere avvertiti di non usare alcol o altre sostanze psicoattive mentre assumono eszopiclone.

4.8 Effetti indesiderati

Le informazioni riportate sulle reazioni avverse si basano sull'esperienza derivante da studi clinici di durata fino a 6 mesi condotti con 1-3 mg di eszopiclone o placebo in adulti non anziani. In tali studi clinici un totale di 1626 soggetti avevano assunto eszopiclone e 858 soggetti avevano assunto placebo.
La reazione avversa più comunemente riportata è stata disgeusia (gusto sgradevole). Sono anche stati comunemente osservati cefalea, sonnolenza, bocca secca, capogiro e nausea (<10% dei pazienti).
Le reazioni avverse che si sono verificate con un'incidenza superiore rispetto al placebo e in almeno due pazienti, sono elencate nella tabella sottostante in base alla classificazione per sistemi ed organi ed alla frequenza: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), rara (≥1/10000, <1/1000), frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni
Non comune Infezione, infezione virale
Patologie del sistema emolinfopoietico
Non comune Anemia ipocromica, anemia, leucopenia, eosinofilia
Disturbi del sistema immunitario
Non comune Reazione allergica
Rara Angioedema*, reazione anafilattica*
Patologie endocrine
Non comune Ipertiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione
Non comune Edema periferico, anoressia, sete, aumento dell'appetito, ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici
Comune Nervosismo, depressione, ansia
Non comune Labilità emotiva, diminuzione della libido, confusione, agitazione, allucinazioni, insonnia, apatia, euforia
Rara Irritabilità*, aggressione*, irrequietezza*, delirio*, collera*, comportamento anormale (possibilmente associato con amnesia)* e sonnambulismo (vedere paragrafo 4.4)
Frequenza non nota Dipendenza (vedere paragrafo 4.4), sindrome da astinenza*, emozioni smorzate*
Disturbi del sistema nervoso
Molto comune Disgeusia (gusto sgradevole)
Comune Cefalea, sonnolenza, capogiro, sogni anormali, compromissione della memoria, pensiero anormale
Non comune Vertigini, atassia, andatura anormale, incoordinazione, ipocinesia, parestesia, stupore, tremore
Frequenza non nota Disosmia, alterazione dell'attenzione*, tempo di reazione prolungato*
Patologie dell'occhio
Comune Visione annebbiata (prevalentemente nei pazienti anziani)
Non comune Occhi secchi
Frequenza non nota Diplopia*
Patologie dell'orecchio e del labirinto
Non comune Tinnito, dolore all'orecchio
Patologie vascolari
Comune Emicrania
Non comune Ipertensione, sincope
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Comune Faringite
Non comune Dispnea, rinite, singhiozzo
Frequenza non nota Depressione respiratoria (vedere paragrafo 4.4)*
Patologie gastrointestinali
Comune Bocca secca, diarrea, nausea, dispepsia, dolore addominale, vomito
Non comune Alitosi, ulcerazione della bocca, colite, gastroenterite, edema della lingua
Patologie epatobiliari
Molto rara Aumento delle transaminasi da lieve a moderato e/o della fosfatasi alcalina ematica*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Comune Eruzione cutanea
Non comune Reazione di fotosensibilità, sudorazione, acne, cute secca, eczema
Rara Prurito (comune nei pazienti anziani)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
Comune Dolore dorsale, mialgia
Non comune Crampi alla gamba, contrazione muscolare, miastenia, patologia articolare
Frequenza non nota Debolezza muscolare*
Patologie renali ed urinarie
Non comune Aumento della frequenza urinaria, infezione del tratto urinario, dolore renale, incontinenza urinaria, calcoli renali, albuminuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
Non comune Dismenorrea, metrorragia, dolore mammario, ipomenorrea, impotenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione
Comune Astenia, dolore
Non comune Febbre, stanchezza*
Esami diagnostici
Non comune Aumento di peso, perdita di peso
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura
Raro Caduta (prevalentemente nei pazienti anziani)*
*Reazioni avverse che non sono state riportate per eszopiclone ma con zopiclone racemico.
Amnesia
A dosaggi terapeutici raccomandati può verificarsi amnesia anterograda, il rischio aumenta ai dosaggi più alti.
Gli effetti amnesici possono essere associati con comportamenti inappropriati (vedere paragrafo 4.4).
Depressione
Durante l'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche può essere smascherato uno stato di depressione preesistente.
Reazioni psichiatriche e "paradosse"
Reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, inibizione diminuita, aggressività, pensieri anormali, deliri, accessi d'ira, incubi, depersonalizzazione, allucinazioni, psicosi, comportamento inappropriato, estroversione che sembra al di fuori del carattere e altre reazioni avverse comportamentali è noto che possono verificarsi durante l'uso di benzodiazepine o di sostanze simil-benzodiazepiniche.
Tali reazioni sono più probabili negli anziani.
Dipendenza
L'uso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione della terapia può provocare astinenza o fenomeni di rimbalzo (vedere paragrafo 4.4). Si può verificare dipendenza psicologica. Sono stati riportati casi di abuso di benzodiazepine e di sostanze simil-benzodiazepiniche.
Popolazione anziana
Il profilo delle reazioni avverse negli studi clinici con pazienti anziani con insonnia è generalmente simile al profilo osservato negli studi clinici con pazienti non anziani con insonnia. Una ulteriore reazione avversa riportata nel paziente anziano è stata la visione offuscata (comune). Il prurito era comune.
Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio
Il sovradosaggio si manifesta solitamente con vari gradi di depressione del SNC, che vanno dalla sonnolenza al coma in base alla quantità ingerita.
È indicato un trattamento sintomatico e di supporto condotto in adeguato ambiente ospedaliero. Particolare attenzione dovrà essere posta alle funzioni cardiovascolari e respiratorie. Il lavaggio gastrico è efficace solamente se effettuato subito dopo l'ingestione. Sebbene non valutata, non ci si attende che l'emodialisi possa essere utile per via dell'elevato volume di distribuzione di eszopiclone. Il flumazenil può essere utile come antidoto.
Negli studi clinici con eszopiclone è stato riportato un caso di sovradosaggio con un massimo di 36 mg di eszopiclone in cui il soggetto si è completamente ripreso. Dall'inizio della commercializzazione, sono stati segnalati casi spontanei di sovradosaggio fino a 270 mg.
È più probabile che si verifichi un sovradosaggio fatale quando eszopiclone viene assunto in associazione con altri deprimenti il SNC, incluso l'alcol. I soggetti si sono ripresi dal sovradosaggio fino ad una dose di 270 mg di eszopiclone da solo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE
5.1 Proprietà farmacodinamiche
Categoria farmacoterapeutica: Sistema Nervoso; Psicolettici; Ipnotici e sedativi; Farmaci correlati alle benzodiazepine,
Codice ATC: N05CF04
Meccanismo d'azione
Eszopiclone è una sostanza ipnotica non-benzodiazepinica, ed è un derivato della pirrolopirazina della classe del ciclopirrolone con una struttura chimica non correlata alle pirazolopirimidine, imidazopiridine, benzodiazepine o barbiturici. L'esatto meccanismo d'azione di eszopiclone è sconosciuto ma si ritiene che il suo effetto derivi dalla modulazione dei complessi macromolecolari del recettore dell'acido γ-amminobutirrico (GABA)-A, contenente le subunità alfa-1, alfa-2, alfa-3 e alfa-5.
Si ritiene che provochi un aumento della conduttanza al cloruro indotta dal GABA con conseguente iperpolarizzazione neuronale inibendo quindi la trasmissione neuronale e provocando così il sonno.
Insonnia transitoria
In un modello singolo notturno di insonnia transitoria in adulti volontari sani, una dose di 3 mg di eszopiclone si è dimostrata superiore al placebo per l'insorgenza ed il mantenimento del sonno, valutati oggettivamente mediante polisonnografia. Inoltre, i punteggi auto-riportati per la qualità e la profondità del sonno sono state significativamente migliori per eszopiclone rispetto al placebo.
Insonnia primaria
In studi controllati con placebo della durata fino a 6 mesi in soggetti con insonnia cronica, eszopiclone ha dimostrato un miglioramento duraturo nella valutazione dell'insorgenza del sonno e del numero di risvegli, un aumento della durata totale e della qualità del sonno (sonno ristoratore) per tutto il periodo del trattamento, misurati oggettivamente mediante polisonnografia e valutazioni dei risultati soggettivi. L'attività del giorno successivo è stata migliorata dall'assunzione di eszopiclone come valutato in una serie di misurazioni. Negli studi controllati con placebo, nei soggetti con insonnia cronica e trattati con eszopiclone per un periodo fino a 6 mesi ed in soggetti con insonnia o condizioni associate di depressione, ansia o dolore trattati con eszopiclone fino a 8 settimane, non è stato osservato lo sviluppo di tolleranza. Va notato che, negli adulti, il trattamento al dosaggio di I mg ha dimostrato una efficacia inconsistente nelle valutazioni dell'insorgenza del sonno o dei risvegli notturni e non ha portato ad un miglioramento nella durata totale del sonno in nessuno degli studi. Pertanto, la dose efficace abituale negli adulti ci si aspetta che sia di 2 o 3 mg.
Insonnia comorbosa
In soggetti con insonnia associata a depressione o ansia, la co-somministrazione per 8 settimane di eszopiclone ed un inibitore del *reuptake* della serotonina (SSRI) ha dimostrato miglioramenti significativi nelle misurazioni del sonno, così come in certe misurazioni clinicamente rilevanti della risposta antidepressiva e ansiolitica (es. Scale di Hamilton per la valutazione della depressione e dell'ansia), rispetto alla somministrazione del SSRI in monoterapia. In studi di 4 settimane sull'insonnia associata ad artrite reumatoide o a sintomi perimenopausali, eszopiclone ha dimostrato miglioramenti significativi nelle misurazioni del sonno (insorgenza e mantenimento del sonno) per tutta la durata dello studio. In questi studi si sono inoltre evidenziati, nei soggetti trattati con eszopiclone, miglioramenti nella percezione del dolore nei soggetti con artrite reumatoide e miglioramenti dell'umore e dei sintomi correlati alla menopausa nelle donne in perimenopausa e menopausa.
Popolazione anziana
L'esposizione a eszopiclone è aumentata nei pazienti di età uguale o maggiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2) ed il dosaggio giornaliero totale non deve eccedere i 2 mg nell'anziano. In studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata fino a 12 settimane su pazienti anziani con insonnia cronica, eszopiclone, assunto alla dose di 2 mg una volta al giorno prima di coricarsi, ha mostrato miglioramenti significativi nei parametri di valutazione del sonno (insorgenza e mantenimento del sonno) per tutta la durata dello studio.
Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con eszopiclone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento dell'insonnia. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento
L'eszopiclone è rapidamente assorbito dopo assunzione orale. I picchi di concentrazione plasmatica sono raggiunti entro 1 ora dalla somministrazione orale.
Distribuzione
L'eszopiclone si lega debolmente alle proteine plasmatiche (52-59%). Pertanto, è improbabile che la disponibilità di eszopiclone sia influenzata dalle interazioni farmaco-farmaco dovute al legame con le proteine.
Il rapporto sangue-plasma di eszopiclone è meno di uno, indicando un assorbimento non selettivo dei globuli rossi.
Metabolismo
Dopo somministrazione orale, eszopiclone è ampiamente metabolizzato per ossidazione e demetilazione.
I principali metaboliti plasmatici sono (S)-zopiclone-N-ossido e (S)-N-demetil zopiclone.
Studi *in vitro* hanno mostrato che gli enzimi CYP3A4 e CYP2E1 sono coinvolti nel metabolismo di eszopiclone. I risultati da studi *in vitro* con eszopiclone su epatociti umani non hanno mostrato alcuna inibizione degli enzimi CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Nell'uomo, la co-somministrazione con ketoconazolo è risultata in un aumento dell'esposizione a eszopiclone. È presumibile che i potenti induttori del CYP3A4 possano ridurre l'esposizione sistemica a eszopiclone.
Eliminazione
Dopo somministrazione orale, eszopiclone è eliminato con un'emivita media di circa 6 ore.
Fino al 75% della dose orale di zopiclone racemico è escreto per via urinaria principalmente come metaboliti. Ci si aspetterebbe un simile profilo di escrezione per eszopiclone, isomero S dello zopiclone racemico.
Meno del 10% della dose di eszopiclone somministrata per via orale viene escreta nelle urine come farmaco immodificato.
Effetti del cibo
Negli adulti sani, la somministrazione di eszopiclone dopo un pasto ad alto contenuto di grassi ha comportato nessun cambiamento nell'AUC, una riduzione della Cmax media del 21% e un ritardo del tmax di circa 1 ora. L'emivita di circa 6 ore è rimasta invariata. Gli effetti di eszopiclone sull'insorgenza del sonno possono essere leggermente ridotti se assunto con, o immediatamente dopo, un pasto pesante o ricco di grassi.
Linearità/Non linearità
Negli adulti sani eszopiclone non si accumula con una somministrazione da una volta al giorno e l'esposizione è proporzionale alla dose in un range che va da 1 a 6 mg.
Gruppi particolari di pazienti
Anziani
Rispetto a pazienti non anziani, i soggetti con 65 anni e oltre hanno mostrato un incremento

del 41% dell'esposizione di eszopiclone (AUC) ed una eliminazione leggermente prolungata (t1/2 di circa 9 ore). La Cmax è rimasta invariata. Pertanto, il dosaggio nei pazienti anziani non deve superare i 2 mg.

Genere

Il profilo farmacocinetico di eszopiclone è simile sia negli uomini che nelle donne.

Etnia

Il profilo farmacocinetico risulta essere simile in tutti i gruppi etnici studiati.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di eszopiclone, al dosaggio di 2 mg, è stata studiata in soggetti con compromissione epatica lieve, moderata e grave e messa a confronto con volontari sani. L'esposizione ad eszopiclone era aumentata di due volte in pazienti gravemente compromessi rispetto ai volontari sani. La concentrazione massima osservata (Cmax) ed il tempo di picco (tmax) erano invariati. Eszopiclone è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave. Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Compromissione renale

La farmacocinetica di eszopiclone è stata studiata in soggetti con compromissione renale lieve, moderata e grave. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con compromissione renale grave hanno mostrato un aumento del 47% dell'esposizione (AUC) al farmaco. La dose massima raccomandata di eszopiclone in pazienti con compromissione renale grave è di 2 mg. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio per pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

Genotossicità e carcinogenesi

Eszopiclone ed il suo metabolita attivo (S)-DMZ non rappresentano un rischio mutagenico o carcinogenico negli studi sugli animali

Tossicità riproduttiva e sullo sviluppo

Eszopiclone non ha mostrato effetti teratogeni in studi di tossicità a dose ripetuta ed in studi sulla riproduttività e sullo sviluppo condotti rispettivamente su topi, ratti, conigli e cani. A dosi superiori alla dose clinica massima (16 volte per i maschi e 13 volte per le femmine, in base alla superficie corporea), eszopiclone ed il suo metabolita attivo (S)-N-demetil zopiclone hanno mostrato degenerazione degli organi riproduttivi maschili (testicolo, epididimi), riduzione degli indici di fertilità in entrambi i sessi, interruzione della ciclicità dell'estro (ratto) e accelerazione del tempo di insorgenza della senescenza riproduttiva (ratto). Tutti i risultati dimostrano reversibilità dopo sospensione del trattamento.

Sono stati osservati ritardi nello sviluppo fetale intrauterino nei ratti e nei conigli e ridotta sopravvivenza post-natale durante il periodo pre-svezzamento nei ratti, accompagnata da tossicità materna.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Calcio idrogeno fosfato
Sodio croscarmelloso
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Talco
Biossido di titanio (E171)
Macrogol 3350
Indigotina lacca di alluminio (1 mg e 3 mg)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Compresse da 1 mg confezionate in blister in PVC/PCTFE-Alluminio e in OPA/Alu/PVC-Alluminio e per le compresse da 2 e 3 mg confezionate in blister in PVC/PCTFE-Alluminio, in OPA/Alu/PVC-Alluminio e in PVC/PVdC/PVC-Alluminio

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

Compresse da 1 mg confezionate in blister in PVC/PVdC/PVC-Alluminio

Non conservare al di sopra dei 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVdC/PVC–Alluminio, blister in PVC/PCTFE–Alluminio o blister in OPA/ALU/PVC-Alluminio

Confezioni: 10, 14, 20 o 30 compresse rivestite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bruno Farmaceutici S.p.A.
Via delle Ande, 15
00144 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

047054010 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054287 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054022 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054034 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054046 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054349 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054059 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054061 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054073 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054313 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054085 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054097 - "1 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054109 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054299 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054111 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054123 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054135 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054352 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054147 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054150 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054162 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054325 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054174 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054186 - "2 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054198 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054301 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054200 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054212 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PVDC/PVC/AL
047054224 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054364 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054236 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054248 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/PCTFE/AL
047054251 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054337 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054263 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL
047054275 - "3 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Novembre 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2022

Classe C-RR

Prezzo al pubblico[1]:

Esnoxiben 1 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054034): € 14,00
Esnoxiben 2 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054123): € 16,00
Esnoxiben 3 mg cpr rivestite con film - 30 cpr (AIC 047054212): € 18,00

Depositato presso AIFA il 06/06/2022 - Cod. 1489C

[1] *Prezzi IVA inclusa*

Bruno

Una scossa per migliorare le funzioni cognitive e stimolare memoria e concentrazione

SENZA GLUTINE

NATURALMENTE PRIVO DI LATTOSIO

Biodelta® Energia integratore alimentare a base di:

Bacopa: aiuta il rilassamento, favorisce le funzioni cognitive e la memoria;
Tiamina (25 mg): contribuisce al normale funzionamento del sistema nervoso, al metabolismo energetico e alla funzione cardiaca;
Rame, Niacina, Vitamina C, Vitamina B12, Vitamina B6, Biotina: contribuiscono al normale funzionamento del sistema nervoso e al metabolismo energetico;
Zinco e Vitamina C: per la protezione delle cellule dallo stress ossidativo e per la funzione del sistema immunitario;
Zinco: per la normale funzione cognitiva;
Vitamina B12, Niacina, Acido Folico, Vitamina B6 e Vitamina C: per ridurre stanchezza e affaticamento.

Con **Carnitina (300 mg), Arginina (200 mg) e Glutammina (100 mg).**

in farmacia nel formato da 20 bustine

Dai 3 anni in poi 1 bustina al giorno da sciogliere in 100 ml di acqua prima del pasto principale.

www.biodelta.it

biodelta®

info@biodelta.it

Esploriamo ogni giorno nuove strade in immunologia

Continuiamo il nostro impegno, iniziato più di 20 anni fa, nella ricerca di terapie di nuova generazione per aiutare le persone affette da malattie autoimmuni a vivere al meglio tutti i momenti più importanti, piccoli e grandi.

Perché un singolo gesto può trasformare una vita.

Bristol Myers Squibb™

Transforming patients' lives through science™

#TheTouchThatTransforms #BMSItalia **bms.com/it**

IMM-IT-2200048