la NEUROLOGIA italiana

ANNO XVIII ~ NUMERO 4.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE

Inquadramento clinico e diagnosi differenziale

NEUROPATIE IMMUNO-MEDIATE

Intervista al professor Eduardo Nobile-Orazio

MALATTIA DI PARKINSON

Neurologi e associazioni di pazienti uniti per migliorare l'assistenza al malato

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

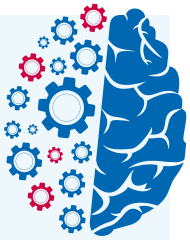
Bruno

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 NEWS DALLA LETTERATURA



8 NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE

INQUADRAMENTO CLINICO E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Francesca Carta, Pietro E. Doneddu, Chiara Briani, Eduardo Nobile-Orazio

14 INTERVISTA

NEUROPATIE IMMUNO-MEDIATE

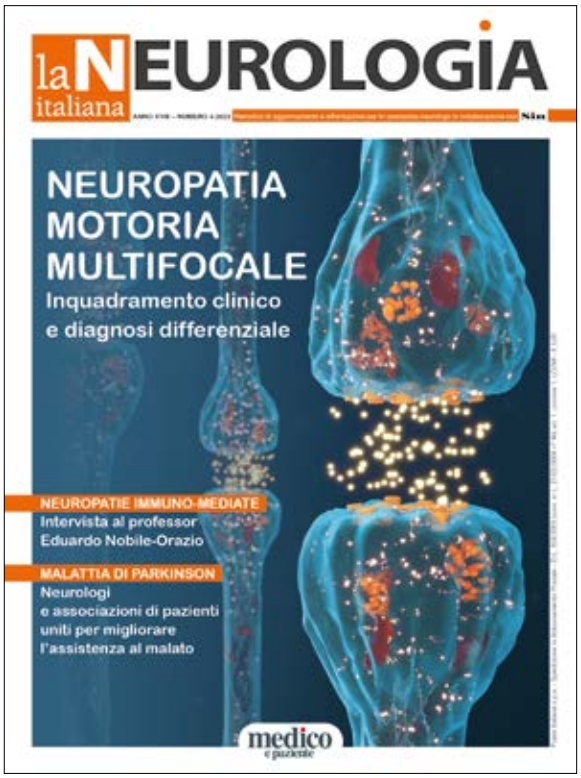
Un gruppo di condizioni eterogenee che grazie ai progressi terapeutici sta uscendo dall'ombra

Intervista a Eduardo Nobile-Orazio, professore ordinario di Neurologia dell'Università degli Studi di Milano

16 INTERVISTA

I PROGRAMMI DI SUPPORTO AL PAZIENTE CON MALATTIE NEUROLOGICHE RARE

Il professor Francesco Saccà, dell'Università Federico II di Napoli, con la testimonianza di una paziente, spiega quali sono le maggiori difficoltà nella gestione dei malati



18 NEWS DAI CONGRESSI

20 MEDICINA&SOCIETÀ

THE AFRICAN DREAM

Curare l'epilessia nel continente africano

Cesare Peccarisi

24 NEWS DALLE ASSOCIAZIONI

MALATTIA DI PARKINSON

Il dialogo tra neurologi e associazioni di pazienti cruciale per migliorare il percorso di assistenza dei malati

I NOSTRI MIGLIORI AUGURI PER UN SERENO E PROSPERO 2023

MP edizioni Medico e paziente~medicoepaziente.it | La Neurologia italiana~neurologiaitaliana.it | AlgosFlogos~algosflogos.it

la NEUROLOGIA italiana
ANNO XVIII – NUMERO 4.2022 Periodico di aggiornamento e informazione per lo specialista neurologo in collaborazione con Sin

Anno XVIII - n. 4 - 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
Alfredo Berardelli, Chiara Briani, Francesca Carta, Pietro E. Doneddu, Giangi Milesi, Eduardo Nobile-Orazio, Francesco Saccà

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
https://mep-edizioni.it/abbonamenti/

E. Portaccio, M. Fonderico, M.P. Amato et al.,
Italian Multiple Sclerosis Register Centers Group

L'impatto dei **trattamenti modificanti la malattia** sulla perdita della capacità deambulatoria in pazienti con **sclerosi multipla primariamente progressiva**

JAMA Neurology 2022; 79(9): 869-78

L'obiettivo di questo studio comparativo di efficacia apparso su *JAMA Neurology* a firma di Emilio Portaccio, dell'Università di Firenze, e colleghi era di **analizzare in real world l'impatto dell'assunzione di farmaci modificanti la malattia (DMT) sul rischio di diventare dipendenti dalla sedia a rotelle in una popolazione di pazienti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP)**.
I dati sono stati estratti il 28 novembre 2018 dal Registro italiano sclerosi multipla e analizzati da giugno a dicembre 2021. Il follow-up medio dello studio è stato di 11 anni. Sono stati inclusi nella coorte di studio i pazienti con diagnosi di SMPP e almeno 3 anni di valutazioni della Expanded Disability Status Scale (EDSS) e 3 anni di follow-up. Per quanto riguarda il metodo di analisi statistica, il rischio di raggiungere un punteggio EDSS di 7,0 è stato valutato attraverso modelli di regressione di Cox a variabili multiple. Sono stati considerati trattati i pazienti che hanno ricevuto una DMT prima dell'esito; la DMT è stata valutata come variabile dipendente dal tempo e per classe di DMT (moderata e alta efficacia).
Da un totale di 3.298 pazienti con SMPP, 2.633 sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di ingresso. I restanti 665 (età media [SD] 43,0 [10,7] anni; per il 55% di sesso femminile) sono stati ammessi allo studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllato con placebo, denominato ORATORIO, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di ocrelizumab in adulti con SMPP. Tra i partecipanti, 409 sono stati ulteriormente selezionati per l'abbinamento per propensity score (288 pazienti trattati e 121 non trattati). Durante il follow-up dello studio, nella coorte abbinata, il 37% dei pazienti (152 su 409) ha raggiunto un punteggio EDSS di 7,0 dopo un follow-up medio (SD) di 10,6 (5,6) anni.
I fattori associati a un rischio più elevato di punteggio EDSS di 7,0 sono stati: un punteggio EDSS più elevato al basale

T. Bocci, D. Baloscio, F. Sartucci et al.

Connettività interemisferica nella distonia cervicale idiopatica e nelle atassie spinocerebellari: i risultati di uno studio di **stimolazione magnetica transcranica**

Clinical EEG and Neuroscience 2022; 53(5): 460-6

I disturbi ipercinetici del movimento rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie che differiscono tra di loro dal punto di vista genetico e clinico. Gli studi condotti su questo tema hanno fornito risultati talvolta contraddittori, indicando tuttavia un'alterata inibizione corticale come marker elettrofisiologico comune. In questo studio, pubblicato su *Clinical EEG and Neuroscience* da Tommaso Bocci, dell'Università di Milano e colleghi di alcuni Istituti pisani, sono state valutate le alterazioni della comunicazione interemisferica in 11 pazienti con distonia cervicale idiopatica (ICD) e 7 con atassie spinocerebellari (SCA, suddivisi in SCA2 e SCA3) con diagnosi genetica; sono stati inclusi 10 volontari sani. Nel corso dello studio, utilizzando una bobina focale, sono state misurate la latenza di insorgenza e la durata del periodo silente ipsilaterale (iSPOL e iSPD, rispettivamente), nonché il cosiddetto tempo di conduzione transcallosale (TCT) dall'abductor pollicis brevis del lato destro. Nelle SCA, i cambiamenti nelle misure neurofisiologiche sono stati correlati anche al carico mutazionale. Dai dati raccolti, è emerso che l'iSPD era significativamente più breve nei pazienti con SCA2 e SCA3, se confrontato sia con i controlli sia con i soggetti compresi nel gruppo ICD ($p< 0,0001$). Inoltre, l'iSPOL e il TCT sono risultati prolungati nei pazienti con SCA ($p< 0,001$). Le variazioni di iSPD, iSPOL e TCT nelle SCA sono risultate significativamente correlate al carico mutazionale ($p =0,01$, $p=0,02$ e $p =0,002$, rispettivamente).
Gli Autori sottolineano come questo sia **il primo studio che valuta i cambiamenti nella comunicazione interemisferica in pazienti con SCA e ICD, utilizzando un protocollo di stimolazione magnetica transcranica.** Insieme ai dati precedenti sulla malattia di Huntington, i risultati suggeriscono che questi cambiamenti possano essere alla base, almeno in parte, di un meccanismo patologico comune ai disturbi poliglutaminici.

(hazard ratio aggiustato [aHR]: 1,32; IC al 95%: 1,13-1,55; p< 0,001), le ricadute sovrapposte (aHR: 2,37; IC al 95%: 1,24-4,54; p= 0,009) e l'esposizione alla DMT (aHR: 1,75; IC al 95%: 1,04-2,94; p = 0,03). Inoltre, il termine di interazione tra DMT e ricadute sovrapposte è stato associato a un rischio ridotto di punteggio EDSS pari a 7,0 (aHR: 0,33; IC al 95%: 0,16-0,71; p= 0,004).
Risultati simili sono stati ottenuti quando è stato considerato il trattamento in base alla classe di DMT e quando la DMT è stata inclusa come covariata dipendente dal tempo. Questi risultati sono stati confermati nel sottogruppo di pazienti per i quali erano disponibili dati di risonanza magnetica.
Secondo gli Autori, **i risultati suggeriscono che l'infiammazione che si osserva nei pazienti affetti dalla forma SMPP potrebbe contribuire alla disabilità a lungo termine e il rischio di dipendenza dalla sedia a rotelle potrebbe essere controllato dalle DMT attualmente approvate.**

E. Cerulli Irelli, E. Cocchi, C. Di Bonaventura et al., EMA Study Group

Lo spettro dell'**epilessia con mioclonia palpebrale**: delineazione di sottotipi di malattia da un ampio studio multicentrico

Epilepsia 2022 Oct 28. doi: 10.1111/epi.17450. Online ahead of print.

● L'epilessia con mioclonia palpebrale (EEM) è una condizione con una marcata eterogeneità clinica che non è ancora stata caratterizzata completamente.
A colmare questa lacuna arriva ora questo studio di coorte, retrospettivo, multicentrico, pubblicato su *Epilepsia* da Emanuele Cerulli Irelli della Sapienza Università di Roma e colleghi, che ha coinvolto 267 pazienti con EEM provenienti da 9 Paesi.
Per ogni paziente sono stati raccolti dati sulle caratteristiche elettrocliniche e demografiche, sul funzionamento intellettivo, sull'emicrania con o senza aura, sulla storia familiare di epilessia e sulle sindromi epilettiche nei parenti. Sono state inoltre studiati l'impatto dell'età di insorgenza dell'epilessia (AEO) sulle caratteristiche cliniche dell'EEM e le caratteristiche cliniche distintive dei pazienti che presentano una mioclonia sporadica in regioni del corpo diverse dalle palpebre (body-MYO).
La stima kernel di densità ha rivelato una distribuzione trimodale di AEO e l'ottimizzazione di Fisher-Jenks ha rivelato tre sottogruppi di EEM: a esordio precoce (EO-EEM), a esordio intermedio (IO-EEM) e a esordio tardivo (LO-EEM). L'EO-EEM era associato al più alto tasso di disabilità intellettiva, refrattarietà ai farmaci antiepilettici e comorbilità psichiatriche e al più basso tasso di storia

A. Meisel, F. Baggi, MI Leite et al.

Ruolo dei **livelli di autoanticorpi come biomarcatori** nella gestione dei pazienti con **miastenia grave**: una revisione sistematica della letteratura con valutazione di esperti

European Journal of Neurology 2022; doi: 10.1111/ene.15565. Online ahead of print

● La miastenia grave (MG) è riconosciuta quale malattia mediata da autoanticorpi dell'immunoglobulina G. Eppure, la relazione tra i livelli di autoanticorpi e l'attività di malattia nella MG non è ancora chiara. Per questo motivo, nell'ottobre 2020, **un forum di clinici e ricercatori leader in neurologia provenienti da tutta Europa, compresa l'Italia, ha partecipato a una serie di incontri virtuali che si sono svolti parallelamente alla conduzione di una revisione sistematica della letteratura, ora illustrata in u*n articolo apparso sullo* European Journal of Neurology.** Sono stati identificati 42 studi che rispondevano ai criteri di inclusione. Di questi, 10 hanno riportato una qualche correlazione tra il livello di autoanticorpi di un paziente e la gravità della malattia. In generale, la riduzione dei livelli di autoanticorpi (recettore dell'acetilcolina, chinasi muscolo-specifica e titina) è risultata positivamente e significativamente correlata a miglioramenti della gravità della malattia (punteggio quantitativo della miastenia grave, punteggio composito della miastenia grave, punteggio delle attività di vita quotidiana della miastenia grave, classificazione della Myasthenia Gravis Foundation of America). Data l'evidenza limitata, non è stato possibile verificare l'impatto di variabili predefinite. Secondo gli Autori, questa revisione della letteratura indicherebbe una potenziale correlazione positiva tra i livelli di autoanticorpi e l'attività di malattia nei pazienti con MG che potrebbe avere implicazioni cliniche nel guidare le decisioni terapeutiche. Tuttavia, alla luce delle evidenze limitate e variabili, non è possibile al momento raccomandare l'uso clinico di routine del test dei livelli di autoanticorpi in questo contesto. La gestione della malattia dovrebbe perciò essere basata sulla valutazione delle caratteristiche del paziente, del decorso clinico della malattia e dei dati di laboratorio (in particolare riguardanti lo stato degli autoanticorpi e l'istologia del timo), nonché degli esiti riferiti dagli stessi pazienti.

familiare di epilessia. La LO-EEM era associata alla più alta percentuale di body-MYO e di crisi tonico-cloniche generalizzate (GTCS), mentre la IO-EEM presentava la più bassa percentuale osservata di reperti aggiuntivi. L'anamnesi familiare di EEM era significativamente più frequente nei gruppi IO-EEM e LO-EEM rispetto al gruppo EO-EEM. Infine, nel sottogruppo di pazienti con body-MYO (58/267), si è osservato un tasso significativamente più elevato di emicrania e GTCS, ma nessuna differenza rilevante nelle altre caratteristiche elettrocliniche e nell'esito delle crisi.

Sulla base dell'età di esordio dunque, è stato possibile identificare differenti sottotipi di epilessia con mioclonia palpebrale, con caratteristiche elettrocliniche e familiari distintive.

I risultati ottenuti in questo lavoro, sottolineano gli Autori nelle conclusioni, potranno essere di aiuto nella classificazione di questa sindrome epilettica ai fini di definire in modo più accurato la prognosi dei pazienti.

P. Barbanti, G. Egeo, S. Bonassi et al., Italian Migraine Study Group

Emicrania, pubblicati i primi dati del **Registro I-GRAINE**

Neurological Sciences 2022; 43(9): 5725-8

Raccogliere dati sull'emicrania per garantire una corretta gestione clinica della malattia. È questo l'obiettivo del Registro Italiano Emicrania (I-GRAINE), uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, non interventistico, che coinvolge pazienti affetti da emicrania episodica o cronica. Al 31 dicembre 2021, sono stati arruolati 231 pazienti in 12 centri per le cefalee. La maggior parte era donne, con un'alta frequenza di emicrania (9,6 ±6,9 giorni/mese) e una grave disabilità (punteggio MIDAS: 43,0 ±40,8; punteggio HIT-6: 60,4 ±10,6). Solo una bassa quota di pazienti (38,1%) si era rivolta a un centro per la cura delle cefalee. Dalla raccolta dei dati è emersa una netta differenza nella percentuale di pazienti che hanno risposto a trattamenti acuti non specifici (43,5-66,7%) rispetto ai triptani (76,3%) e di pazienti che hanno risposto alla profilassi non specifica (5,4-35%) rispetto ai monoclonali anti-CGRP (69,2-78,6%).

La maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a una o più visite specialistiche (66,9%) o a indagini diagnostiche (77,4%) negli ultimi 3 anni - per lo più a carico del SSN-inappropriate rispettivamente nel 64,9% e nel 25% dei casi.

Si prevede che il registro I-GRAINE fornirà una raccolta ampia di informazioni cliniche, biologiche ed epidemiologiche e contribuirà a far uscire l'emicrania dal cono d'ombra dell'emarginazione, in cui è stata spesso relegata fino a oggi.

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

IN BREVE

La neuropatia motoria multifocale (MMN) è una multineuropatia motoria pura, rara, cronica, acquisita, caratterizzata da una debolezza muscolare asimmetrica, progressiva, che esordisce più frequentemente agli arti superiori e non presenta deficit sensitivi obbiettivi. Aspetto caratteristico di questa neuropatia sono i blocchi di conduzione riscontrati allo studio neurofisiologico. La patofisiologia di questa malattia è tutt'ora dibattuta, si pensa che sia di origine immuno-mediata, ma a differenza di quello che veniva ipotizzato in passato, cioè che fosse causata da una demielinizzazione focale del nervo, le più recenti evidenze sostengono che alla base del danno ci possa essere un deficit funzionale a livello del nodo di Ranvier

GLI AUTORI

Francesca Carta[1], Pietro E. Doneddu[1], Chiara Briani[2], Eduardo Nobile-Orazio[1,3]

1. U.O. di Malattie Neuromuscolari e Neuroimmunologia, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano, Milano
2. Clinica Neurologica, Dipartimento di Neuroscienze, Università degli Studi di Padova, Padova
3. Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Milano

NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE

Inquadramento clinico e diagnosi differenziale

La neuropatia motoria multifocale (MMN, multifocal motor neuropathy) è una malattia rara inizialmente descritta nel 1985 ma definita con tale nome solo nel 1988 (1) quando venne riportata la sua associazione con gli anticorpi anti-GM1 e la risposta alle terapie immuno-modulanti.
La MMN è una malattia rara con una prevalenza di circa 0,6-2 per 100.000 (2,3), è più frequente nel sesso maschile con un rapporto maschio: femmina di 2,7:1.
L'età di esordio dei sintomi varia tra i 20 anni e i 70 anni con un'età media di circa 40 anni (2,4,5).

CARATTERISTICHE CLINICHE

La malattia classicamente si manifesta con una mononeuropatia multipla, asimmetrica, puramente motoria. La debolezza muscolare il più delle volte esordisce agli arti superiori, a livello distale, per esempio con deficit di estensione della mano o deficit della "pinza", di solito con risparmio dei muscoli flessori delle dita (5).
In circa un terzo dei casi l'esordio è a carico degli arti inferiori, e il sintomo iniziale più frequente è il piede cadente (5,6). In questi pazienti è molto comune il coinvolgimento successivo degli arti superiori.
La malattia può avere una progressione lenta o "a scalini" (3). Con la progressione della malattia la debolezza muscolare può coinvolgere anche siti più prossimali, soprattutto agli arti superiori (7).
I pazienti con MMN non presentano un'atrofia muscolare così marcata come ci si aspetterebbe dal deficit moto-

TABELLA 1 CRITERI CLINICI DELLA NEUROPATIA MOTORIA MULTIFOCALE

CRITERI CORE (DEVONO ESSERE PRESENTI ENTRAMBI)
1. Ipostenia muscolare lentamente progressiva o con peggioramento "a gradini" a carico di un arto, focale, asimmetrica*, con coinvolgimento motorio di pertinenza di almeno due nervi motori, per almeno 1 mese. † Se i segni e i sintomi sono presenti solo nel territorio di distribuzione di un nervo, può essere fatta solo una diagnosi possibile
2. Assenza di deficit sensitivi oggettivi ad eccetto di una lieve ipopallestesia agli arti inferiori‡
CRITERI CLINICI DI SUPPORTO
3. Coinvolgimento predominante degli arti superiori §
4. Riflessi tendinei ridotti o assenti negli arti colpiti ¶
5. Assenza di coinvolgimento dei nervi cranici **
6. Crampi e fascicolazioni negli arti colpiti
7. Risposta al trattamento immunomodulante in termini di disabilità e forza muscolare
CRITERI DI ESCLUSIONE
8. Segni di primo motoneurone
9. Marcato coinvolgimento bulbare
10. Deficit sensitivo più severo rispetto ad una lieve ipopallestesia agli arti inferiori
11. Ipostenia diffusa e simmetrica nelle prime settimane

Note: *asimmetria, differenza di 1 punto alla scala MRC se la forza muscolare misurata con la scala MRC > 3 e di 2 punti se la forza muscolare misurata con la scala MRC ≤ 3; † di solito per almeno 6 mesi; ‡ segni e sintomi sensitivi possono comparire nel corso della MMN; § all'esordio solo nel 10% dei casi i sintomi coinvolgono gli arti inferiori; ¶ talvolta è riportato un lieve incremento dei riflessi tendinei, in particolare negli arti colpiti, che non esclude la diagnosi di MMN, a condizione che sia soddisfatto il criterio 8; ** è stata riportata la paralisi del XII nervo cranico.

rio, soprattutto in fase iniziale, caratteristica tipica delle patologie con blocchi di conduzione. Una progressiva atrofia si presenta comunque durante il lungo decorso della malattia (3,7).
Crampi e fascicolazioni sono presenti in circa il 40% dei pazienti. La debolezza muscolare di solito peggiora con il freddo (8). I riflessi profondi di solito sono assenti o ridotti nei segmenti colpiti, ma talvolta possono essere anche normali o lievemente vivaci.
Di solito non sono presenti sintomi sensitivi, infatti il coinvolgimento del sistema sensitivo, sia clinico che neurofisiologico, soprattutto all'esordio o nei primi stadi di malattia, può mettere in dubbio la correttezza della diagnosi.
Unica eccezione è la presenza di un deficit propriocettivo a livello degli arti inferiori distalmente, che, in una casistica è riportato essere presente nel 22% circa dei pazienti (5).
Il coinvolgimento di altri distretti, oltre gli arti, è molto raro, e sono riportati in letteratura pochissimi casi di coinvolgimento del nervo frenico e dei nervi cranici (6,9).
I criteri diagnostici attualmente utilizzati per la neuropatia motoria multifocale sono quelli proposti dalla *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) e *Peripheral Nerve Society* (PNS) Task Force del 2010 (10); tali criteri vengono riportati nella **TABELLA 1**.

PERCORSO DIAGNOSTICO

⊙ TEST NEUROFISIOLOGICI

I test neurofisiologici sono essenziali nella diagnosi della MMN e la caratteristica fondamentale è la presenza di un blocco di conduzione (BC) focale in siti non comunemente coinvolti dalle sindromi da intrappolamento. Altra caratteristica fondamentale è il coinvolgimento esclusivo delle fibre motorie con risparmio delle fibre sensitive, anche se il nervo interessato è misto.
La MMN presenta dei blocchi di conduzione puri, cioè caratterizzati da un calo dell'ampiezza/area del cMAP (potenziale d'azione muscolare composto) senza un contestuale aumento della durata, cioè senza dispersione temporale (DT), a differenza dei nervi affetti da demielinizzazione. Pertanto nel tempo si sono resi necessari criteri diagnostici che permettessero di distinguere la riduzione di ampiezza/area del cMAP da blocco di conduzione puro rispetto a quella dovuta a dispersione temporale (11).
I più importanti studi in questo ambito hanno dimostrato che la dispersione temporale influisce maggiormente sulla

TABELLA 2 CRITERI ELETTROFISIOLOGICI PER LA DEFINIZIONE DEL BLOCCO DI CONDUZIONE

1. BC DEFINITO
Riduzione di almeno il 50% dell'area del cMAP del picco negativo tra stimolazione prossimale vs. distale in qualunque segmento del nervo (mediano, ulnare e peroneale). L'ampiezza del cMAP del picco negativo da stimolazione distale del nervo con BC deve essere >20% il limite inferiore di normalità e >1 mV. L'incremento della durata del cMAP del picco negativo tra stimolo prossimale e distale deve essere ≤30%
2. BC PROBABILE
Riduzione di almeno il 30% dell'area del cMAP del picco negativo di un lungo segmento (p.e. polso-gomito o gomito-ascella) di un nervo dell'arto superiore con incremento della durata del cMAP del picco negativo tra stimolo prossimale e distale deve essere ≤30%
O
Riduzione di almeno il 50% dell'area del cMAP del picco negativo (come definito) con incremento della durata del cMAP del picco negativo tra stimolo prossimale e distale deve essere >30%
3. STUDIO DELLE CONDUZIONI SENSITIVE NEI SEGMENTI DEGLI ARTI SUPERIORI CON BC NELLA NORMA (guarda criteri di esclusione)

Note: BC, blocco di conduzione; cMAP, potenziale d'azione muscolare composto; i blocchi di conduzione devono essere evidenziati in siti distinti rispetto a quelli delle comuni sindromi di intrappolamento.

riduzione dell'ampiezza del cMAP rispetto all'area e può contribuire alla riduzione di ampiezza di un cMAP fino all'80% mentre a una riduzione di area fino a massimo il 50% (12,13).
Partendo da queste considerazioni si è arrivati agli attuali criteri diagnostici elettrofisiologici, della *European Federation of Neurological Societies* e *Peripheral Nerve Society Task Force* del 2010 (10), che sono divisi in due diversi livelli di certezza diagnostica **(TABELLA 2)**.

Talvolta però anche nella MMN tipica si può riscontrare l'assenza di BC (14). Questo può essere dovuto al fatto che il blocco di conduzione è molto prossimale o molto distale e quindi difficile da esaminare neurofisiologicamente, o ad un esame non eseguito scrupolosamente.
Sia nelle forme con BC, sia in quelle senza BC, si può riscontrare una degenerazione assonale con riduzione dell'ampiezza del cMAP nei nervi colpiti dalla malattia, e una normale ampiezza dei potenziali d'azione sensitivi (SAP). Questa degenerazione assonale di solito si presenta se c'è un ritardo nell'inizio del trattamento, ma alcuni studi suggeriscono che la perdita assonale sia indipendente da un trattamento efficace e tempestivo, e che compaia a prescindere lungo il decorso della malattia (6,15) .
L'elettromiografia ad ago rileva quasi sempre un'abbondante attività neurogena con denervazione cronica e segni di reinnervazione, dimostrando ulteriormente che la degenerazione assonale è una caratteristica significativa di questa malattia.
Inoltre, si può frequentemente riscontrare abbondante attività a riposo caratterizzata da fibrillazioni e fascicolazioni. Tali reperti si riscontrano maggiormente durante le fasi più conclamate della malattia (6).

CRITERI DIAGNOSTICI DI SUPPORTO

Le attuali evidenze scientifiche sostengono che la MMN sia una neuropatia immuno-mediata. In passato si pensava che il meccanismo fisiopatologico alla base del BC fosse una demielinizzazione focale del nervo, ma l'ipotesi attualmente più accreditata è che la causa del blocco sia una alterazione funzionale a livello del nodo di Ranvier causata da un attacco diretto degli anticorpi, facendo parte quindi del gruppo di neuropatie che vengono chiamate "nodo-paranodopatie" (6,16).
Nel 40% dei casi sono presenti anticorpi IgM anti-GM1 (6). La sensibilità di questi anticorpi è relativamente bassa e possono essere presenti anche in soggetti neurologicamente sani, in pazienti con sclerosi laterale amiotrofica (SLA) e in altre neuropatie. Quando questi anticorpi vengono però misurati usando il GM1 insieme al galactocerebroside la loro sensibilità nella MMN sale al 75% (17). Inoltre se il titolo degli anticorpi anti-GM1 è alto e c'è un elevato sospetto clinico di MMN la loro specificità può superare il 90% (18).
Il GM1 è un ganglioside ubiquitario. Nei nervi periferici si trova a livello dell'assolemma e della mielina soprattutto a livello del nodo e delle regioni paranodali dove svolge diverse funzioni tra cui il sostegno delle *tight junctions*, il *clustering* dei canali ionici e la regolazione dell'omeostasi cellulare del calcio (6,19).
Gli anticorpi anti-GM1, attraverso un meccanismo diretto e uno indiretto (mediato dalla via terminale del complemento), possono condurre a una soppressione delle correnti del sodio, al blocco della trasmissione nervosa e infine alla degenerazione assonale (20,21).

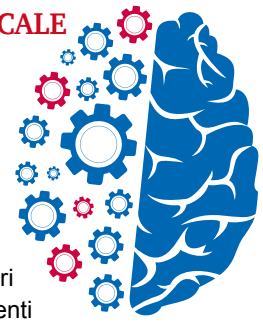


TABELLA 3 CRITERI SUPPORTIVI

1.	Elevato titolo di anticorpi IgM anti-ganglioside GM1
2.	Laboratoristici: incremento delle proteine del liquor cerebrospinale (<1 g/L)
3.	Iperintensità in T2 alla risonanza magnetica e diffuso rigonfiamento dei nervi del plesso brachiale
4.	Miglioramento clinico oggettivo a seguito del trattamento con IVIg

Note: IVIg, immunoglobuline per via endovenosa

Le indagini laboratoristiche di routine non sono di grande aiuto nella diagnosi di MMN o non sono dirimenti; il riscontro di una gammopatia monoclonale IgM è stato segnalato nel 7% circa dei pazienti rispetto al 2% dei controlli, ma anche nell'8% dei pazienti con amiotrofia spinale progressiva (PMA) (22). L'esame chimico-fisico del liquor cerebrospinale evidenzia in circa due terzi dei pazienti un lieve incremento delle proteine, che comunque non superano il valore di 1g/L (1), dato considerato un criterio di supporto per la diagnosi di MMN.
La biopsia di nervo non è invece indicata nella diagnosi di MMN se effettuata nei nervi sensitivi, in quanto il più delle volte risulta normale (1). Studi più recenti sulle biopsie di nervo motorio, in particolare sul nervo per il muscolo gracile, evidenziano un aumentato numero di "cluster" di rigenerazione delle fibre mieliniche rispetto ai pazienti con malattia del motoneurone (23); questo elemento può essere di aiuto nei casi in cui la diagnosi differenziale con le malattie del secondo motoneurone si presenti insidiosa.
Un altro criterio di supporto per la diagnosi di MMN è il riscontro alla risonanza magnetica (RM) di alterazioni a carico dei rami del plesso brachiale (10). La RM delle radici spinali cervicali o del plesso brachiale infatti evidenzia un'iperintensità in T2 o un rigonfiamento delle strutture nervose, nel 35-50% dei casi (24,25). Anche l'ecografia di nervo ad alta risoluzione (HRUS) può essere di aiuto nella diagnosi, dimostrando un ingrossamento dei nervi degli arti superiori in circa due terzi dei casi (25–27), questa metodica però non è ancora stata inserita nei criteri diagnostici correnti. Tutti questi elementi sono stati inclusi dalla *European Federation of Neurological Societies* e *Peripheral Nerve Society* Task Force del 2010 (10) come criteri di supporto alla diagnosi di MMN e vengono riassunti nella **tabella 3**.
Il trattamento di questa neuropatia e la risposta clinica alla terapia con immunoglobuline, criterio di supporto più importante, verranno trattati nelle prossime sezioni.

TABELLA 4 CATEGORIE DIAGNOSTICHE

MMN DEFINITA	Criteri clinici 1,2 e 8-11 E criteri elettrofisiologici 1 e 3 in un nervo
MMN PROBABILE	Criteri clinici 1, 2, e 8–11 E criteri elettrofisiologici 2 e 3 in due nervi Criteri clinici 1, 2, e 8–11 E criteri elettrofisiologici 2 e 3 in un nervo E almeno due criteri di supporto 1-4
MMN POSSIBILE	Criteri clinici 1, 2, e 8–11 E studio delle conduzioni sensitive nella norma E criterio di supporto 4 Criterio clinico 1 in un solo nervo, criterio clinico 2 e 8–11 E criteri elettrofisiologici 1 o 2 e 3 in un nervo

Note: MMN, neuropatia motoria multifocale

La diagnosi di MMN si basa quindi su caratteristiche cliniche **(TABELLA 1)** e neurofisiologiche **(TABELLA 2)**, e può essere aiutata dai criteri di supporto **(TABELLA 3)**. I criteri diagnostici più utilizzati, come già citato in precedenza, sono quelli sviluppati dalla *European Federation of Neurological Societies* e *Peripheral Nerve Society* Task Force del 2010 (10) **(TABELLA 4)**.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Le malattie che più frequentemente entrano in diagnosi differenziale con la MMN sono le malattie che colpiscono il secondo motoneurone come l'atrofia muscolare progressiva (PMA) o malattia del secondo motoneurone (LMND), forme ad esordio tardivo della atrofia muscolare spinale (SMA) e l'amiotrofia monomelica di Hyrayama.
Anche altri tipi di neuropatie devono essere escluse nel processo diagnostico come forme focali motorie della poliradicolonevrite infiammatoria demielinizzante cronica (CIDP), la sindrome di Lewis-Sumner (MADSAM, multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy) e la neuropatia ereditaria con predisposizione alla paralisi da pressione (HNPP, hereditary neuropathy with liability to pressure palsies). Nella **TABELLA 5** sono riportate le principali differenze tra MMN, CIDP, sindrome di Lewis-Sumner e malattia del secondo motoneurone.
La neuropatia assonale motoria acuta (AMAN) può assomigliare a una MMN ad esordio acuto e severo, ma rimangono due entità cliniche ben differenziate in quanto la MMN è una malattia con progressione oltre al mese mentre la AMAN ha un andamento tipico di una forma acuta con decorso monofasico, *plateau* a 4 settimane dall'esordio dei sintomi e successivo recupero. Alcuni autori sostengono comunque che queste neuropatie possano condividere un analogo meccanismo fisiopatologico (28). Per una

accurata diagnosi differenziale si possono prendere in considerazione aspetti clinici atipici per la neuropatia motoria multifocale, come il coinvolgimento bulbare o respiratorio (che rappresentano criteri clinici di esclusione[10]), più tipico delle malattie del motoneurone, l'imaging del midollo spinale cervicale in flesso-estensione (malattia di Hirayama), studi elettrofisiologici, test genetici (SMA, HNPP), test sierologici (l'AMAN è tipicamente associata ad anticorpi IgG contro GM1 e GD1a) e in alcuni casi ad analisi del liquor cerebrospinale (MADSAM, CIDP).

TABELLA 5 PRINCIPALI DIFFERENZE TRA MMN, CIDP, MADSAM E LMND

	CIDP	MADSAM	MMN	LMND
Distribuzione ipostenia	Simmetrica	Multineuropatica	Multineuropatica	Spesso asimmetrica
Interessamento prevalente arti superiori	no	sì (40-70%)	sì (80%)	talvolta
Distale>prossimale	no	sì	sì	spesso
Sensory loss	sì	sì	no	no
Areflessia diffusa	sì	no	no	no
Interessamento cranio/ bulbare	sì	no	no	sì
Risposta alla terapia con immunoglobuline	sì	sì	sì	no

Note: CIDP, poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante; MADSAM, Sindrome di Lewis-Sumner; MMN, neuropatia motoria multifocale; LMND, malattia del secondo motoneurone

TERAPIA

La terapia della MMN è rappresentata dalle immunoglobuline endovena (Igev) come terapia di attacco, eventualmente sottocute come mantenimento. L'ultima Cochrane Review (29) ha incluso 6 studi randomizzati controllati per un totale di 90 pazienti.
Prove di bassa evidenza da tre piccoli studi randomizzati controllati mostrano che le Igev possono migliorare la forza muscolare e il livello di disabilità nelle persone con MMN. La terapia va iniziata il prima possibile alla dose di 2 g/Kg in 2-5 giorni, con una dose di mantenimento scelta in base alla risposta del paziente (in genere oscillante tra 1 g/Kg ogni 2-4 settimane a 2 g/Kg ogni 4 mesi). Anche le Ig sottocute possono essere utilizzate con beneficio come terapia di mantenimento (30).
Altre terapie immunosoppressive sono state considerate senza tuttavia un chiaro beneficio dimostrato. Uno studio aperto con rituximab in 6 pazienti con MMN e terapia cronica con Igev non ha rilevato un miglioramento della forza e della disabilità, né la possibilità di ridurre la dose di Igev (31).
Dato il possibile ruolo del complemento nella patogenesi della MMN (32), è stato ipotizzato anche un potenziale effetto benefico dei farmaci che agiscono sui componenti del complemento. Uno studio aperto con eculizumab in 13 pazienti con MMN, 10 dei quali in terapia con Igev, non ha mostrato alcun miglioramento clinico né ha permesso di ridurre la dose delle Igev (33).
Dopo la dimostrazione, tramite modello sperimentale, che il legame degli anticorpi anti-GM1 alle cellule motorie innesca l'attivazione del complemento C2-dipendente ed è inibita da ARGX-117, un anticorpo che ha come bersaglio il C2 (34), è ora in corso uno studio di fase 2 randomizzato in doppio-cieco controllato verso placebo con ARGX-117 (NCT05225675).

Bibliografia

1. Pestronk A. et al. A treatable multifocal motor neuropathy with antibodies to GM1 ganglioside. Annals of Neurology 1988; 24, 73–78.
2. Nobile-Orazio E. Multifocal motor neuropathy. Journal of Neuroimmunology 2001; 115, 4–18.
3. Beadon K, Guimarães-Costa R, Léger JM. Multifocal motor neuropathy. Current Opinion in Neurology 2018; 31, 559–564.
4. Taylor B V, Wright R A, Harper C M, Dyck PJ. Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. Muscle Nerve 2000; 23, 900–908.

5. Cats E A et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; 75 818–825.
6. Yeh WZ, Dyck PJ, van den Berg LH, Kiernan MC, Taylor BV. Multifocal motor neuropathy: controversies and priorities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91, 140–148.
7. Van Asseldonk JTH, Franssen H, Van den Berg-Vos RM, Wokke JHJ, Van den Berg LH. Multifocal motor neuropathy. Lancet Neurol 2005; 4, 309–319.
8. Straver DCG et al. Cold paresis in multifocal motor neuropathy. J Neurol 2011; 258, 212–217.
9. Galassi G, Albertini G, Valzania F, Barbieri A. Cranial nerve involvement as presenting sign of multifocal motor neuropathy. J Clin Neurosci 2012; 19, 1733–1735.
10. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society-first revision. J Peripher Nerv Syst 2010; 15, 295–301.
11. Bromberg MB, Franssen H. Practical rules for electrodiagnosis in suspected multifocal motor neuropathy. J Clin Neuromuscul Dis 2015; 16, 141–152 .
12. Rhee EK, England JD, Sumner AJ. A computer simulation of conduction block: effects produced by actual block versus interphase cancellation. Ann Neurol 1990; 28, 146–156.
13. Van Asseldonk JTH, Van den Berg LH, Wieneke GH, Wokke JHJ, Franssen H. Criteria for conduction block based on computer simulation studies of nerve conduction with human data obtained in the forearm segment of the median nerve. Brain 2006; 129, 2447–2460.
14. Slee M, Selvan A, Donaghy M. Multifocal motor neuropathy: the diagnostic spectrum and response to treatment. Neurology 2007; 69, 1680–1687.
15. Muley SA, Parry GJ. Multifocal motor neuropathy. J Clin Neurosci 2012; 19, 1201–1209 .
16. Uncini A, Susuki K, Yuki N. Nodo-paranodopathy: beyond the demyelinating and axonal classification in anti-ganglioside antibody-mediated neuropathies. Clin Neurophysiol 2013; 124, 1928–1934.
17. Nobile-Orazio E, Giannotta C, Musset L, Messina P, Léger JM. Sensitivity and predictive value of anti-GM1/galactocerebroside IgM antibodies in multifocal motor neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85, 754–758.
18. Taylor BV, Gross L, Windebank AJ The sensitivity and specificity of anti-GM1 antibody testing. Neurology 1996; 47, 951–955.
19. Susuki K et al. Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers. Glia 2007; 55, 746–757.
20. Harschnitz O et al. Autoantibody pathogenicity in a multifocal motor neuropathy induced pluripotent stem cell-derived model. Ann Neurol 2016; 80, 71–88.
21. Takigawa T et al. Antibodies against GM1 ganglioside affect K+ and Na+ currents in isolated rat myelinated nerve fibers. Ann Neurol 1995; 37, 436–442.
22. Vlam L et al. Association of IgM monoclonal gammopathy with progressive muscular atrophy and multifocal motor neuropathy: a case-control study. J Neurol 2015; 262, 666–673.
23. Riva N et al. Motor nerve biopsy: clinical usefulness and histopathological criteria. Ann Neurol 2011; 69, 197–201.
24. Jongbloed BA, Bos JW, Rutgers D, van der Pol WL, van den Berg LH. Brachial plexus magnetic resonance imaging differentiates between inflammatory neuropathies and does not predict disease course. Brain Behav 2017; 7, e00632.
25. Goedee HS et al. A comparative study of brachial plexus sonography and magnetic resonance imaging in chronic inflammatory demyelinating neuropathy and multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol 2017; 24, 1307–1313.
26. Intra- and internerve cross-sectional area variability: New ultrasound measures - Padua - 2012 - Muscle & Nerve - Wiley Online Library. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.23252.
27. Beekman R et al. Ultrasonography shows extensive nerve enlargements in multifocal motor neuropathy. Neurology 2005; 65, 305–307.
28. Uncini A, Notturno F, Capasso M. Natura Non Facit Saltus in Anti-Ganglioside Antibody-Mediated Neuropathies. Muscle & Nerve 2013; 48, 484–487.
29. Keddie S et al. Immunoglobulin for multifocal motor neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2022; 1, CD004429.
30. Briani C, Cocito D, Campagnolo M, Doneddu PE, Nobile-Orazio E. Update on therapy of chronic immune-mediated neuropathies. Neurol Sci 2021; doi:10.1007/s10072-020-04998-y.
31. Chaudhry V, Cornblath DR. An open-label trial of rituximab (Rituxan®) in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2010; 15, 196–201.
32. Briani, C. & Visentin, A. Therapeutic Monoclonal Antibody Therapies in Chronic Autoimmune Demyelinating Neuropathies. Neurotherapeutics 2022; 19, 874–884.
33. Fitzpatrick AM et al. An open label clinical trial of complement inhibition in multifocal motor neuropathy. J Peripher Nerv Syst 2011; 16, 84–91.
34. Budding K et al. Anti-C2 Antibody ARGX-117 Inhibits Complement in a Disease Model for Multifocal Motor Neuropathy. Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation 2022; 9.

Neuropatie immuno-mediate

Un gruppo di condizioni eterogenee che grazie ai progressi terapeutici sta uscendo dall'ombra

Intervista a Eduardo Nobile-Orazio, professore ordinario di Neurologia dell'Università degli Studi di Milano

La famiglia delle neuropatie disimmuni racchiude differenti condizioni cliniche. Quali sono le principali e da che cosa sono caratterizzate?

Le neuropatie immuno-mediate sono un gruppo eterogeneo di neuropatie che è andato sempre più allargandosi negli ultimi anni. Esistono forme ad esordio acuto come la sindrome di Guillain-Barré che possono portare in pochi giorni ad una paralisi completa dei quattro arti e della muscolatura oculare, facciale e faringea con anche interessamento respiratorio che può portare il paziente ad essere ricoverato in terapia intensiva con necessità di ventilazione assistita. Queste forme rispondono bene alla terapia con immunoglobuline in vena o alla plasmaferesi con ripresa della deambulazione nell'80% dei pazienti entro sei mesi, anche se si può avere una mortalità fino al 5-10% nelle fasi acute della malattia. Sono state anche descritte forme limitate di sindrome di Guillain-Barré con recupero solitamente migliore. Esistono poi forme croniche di neuropatie immuno-mediate che comprendono la poliradicoloneuropatia cronica infiammatoria demielinizzante (CIDP) con interessamento cronico o recidivante motorio e sensitivo, forme puramente motorie e asimmetriche come la neuropatia motoria multifocale (MMN), e forme associate a malattie ematologiche con produzione di anticorpi contro la glicoproteina associata alla mielina (MAG). Tutte queste forme possono portare ad una importante limitazione funzionale con necessità di ausili nella deambulazione, ma rispondono bene alle terapie immunologiche che però vanno continuate per anni per mantenere il miglioramento.

Eduardo Nobile-Orazio

Professore Ordinario di Neurologia
Dipartimento di Biotecnologie mediche e medicina traslazionale,
Università degli Studi di Milano;
UO Malattie neuromuscolari e Neuroimmunologia,
IRCCS Istituto Clinico Humanitas
(Rozzano, MI)

Di recente l'European Academy of Neurology ha pubblicato la versione aggiornata delle linee guida sulla diagnosi e terapia della CIDP. Qual è stato il contributo italiano alla stesura del documento?

I criteri diagnostici della European Academy of Neurology e Peripheral Nerve Society per la diagnosi e la terapia della CIDP sono stati recentemente aggiornati in quanto si è visto che i precedenti criteri pubblicati nel 2010 lasciavano un certo ambito di incertezza diagnostica permettendo la inclusione anche di pazienti che non avevano tale malattia. Inoltre non definivano in modo adeguato la classificazione di alcune varianti di tale malattia. Il contributo italiano è stato presente nella elaborazione di questi criteri basati anche su precedenti studi italiani diretti a migliorare la definizione delle varianti della CIDP, sulla identificazione di forme che non rientravano nei criteri diagnostici elettrofisiologici e sulla utilità dei criteri diagnostici di supporto. Hanno anche permesso di verifica-

> **“In Italia, il Registro della CIDP che include al momento quasi 700 pazienti ha permesso una migliore omogeneizzazione dei criteri diagnostici e della terapia”**

re successivamente la sensibilità e specificità dei nuovi criteri basandosi sui dati raccolti nel Registro Italiano della CIDP, dimostrando come i nuovi criteri fossero più specifici di circa il 15% (dall’84% al 98%) per la diagnosi di questa malattia anche se si aveva una analoga riduzione nella sensibilità diagnostica (dal 91% al 77%).

La diagnosi di CIDP è data da una combinazione di diversi criteri, clinici, elettrofisiologici e di laboratorio. Qual è il percorso ottimale da seguire al fine di porre una corretta diagnosi differenziale, escludendo patologie che possano mimare la CIDP?

Penso che la diagnosi di CIDP si basi inizialmente su criteri clinici che tengono in considerazione la progressione e distribuzione dei sintomi e compromissione nel corso della malattia, ma che non prescindono da un adeguato studio elettrofisiologico che permetta di definire la natura demielinizzante della malattia. I criteri di supporto per la diagnosi (esame del liquido cerebrospinale, esame ecografico o mediante RMN del nervo e dei plessi, la analisi clinicamente quantificata della risposta alla terapia ed eventualmente la biopsia del nervo periferico) vanno presi in considerazione a fini diagnostici (e quindi gli esami di supporto eseguiti) solo qualora i criteri clinici ed elettrofisiologici non siano sufficienti per formulare la diagnosi di CIDP. Ovviamente vi è anche una lista di esami aggiuntivi da fare per escludere altre patologie che possano avere una presentazione simile, ma che hanno una diversa risposta alle terapie tra cui, ma non solo, forme genetiche di neuropatia, neuropatia da amiloidosi, neuropatie associate a gammopatia monoclonale con anticorpi anti-MAG o sindrome POEMS.

Secondo lei negli ultimi anni è migliorata la consapevolezza da parte della classe medica sulle neuropatie disimmuni? Esiste un Registro italiano dei pazienti CIDP?

Negli ultimi anni la conoscenza di questa patologia è sicuramente cresciuta visto anche il fatto che questa malattia migliora dopo terapie immunologiche. Questo può avere portato ad alcuni errori nella diagnosi il più delle volte giustificati dal desiderio di somministrare ai pazienti una terapia possibilmente efficace. In Italia, il Registro della CIDP in cui al momento sono stati inclusi quasi 700 pazienti ha permesso una migliore omogeneizzazione dei criteri diagnostici e della terapia, con oltre l’80% dei pazienti trattati che ha risposto a una o più delle terapie effettuate, con un miglioramento sostanziale nella loro funzionalità e nella loro qualità di vita.

Per la sindrome di Guillain-Barré (GBS) è stato ipotizzato un possibile legame con l’infezione da SARS-CoV-2. Che cosa sappiamo al riguardo?

Sono stati descritti pazienti che hanno sviluppato la malattia dopo infezione da SARS-CoV-2 o dopo vaccinazione per questa infezione. I dati sono discrepanti da studio a studio con un modesto aumento dell'incidenza della malattia dopo COVID in Italia (da 0,9/100.000 a 2,4/100.000) e in Spagna, ma non in Gran Bretagna o a Singapore. Analogamente sono stati descritti alcuni pazienti che hanno sviluppato la GBS dopo vaccinazione per SARS-CoV-2 (1,2/milione di dosi di vaccino) come peraltro segnalato anche dopo altre vaccinazioni, soprattutto per virus influenzali (circa 1/milione). I numeri sono comunque molto piccoli e vanno bilanciati con la gravità della infezione che in Italia ha colpito circa il 38% della popolazione (23 milioni), con una mortalità di circa 3 casi/1.000 pazienti con tale patologia (178.000 persone). A tal proposito, le recenti linee guida sulla GBS della European Academy of Neurology e Peripheral Nerve Society in corso di sottomissione concludono: *“I benefici della vaccinazione con riduzione della morbilità e mortalità legati alla infezione o a patologie associate alla infezione superano di gran lunga l’estremamente piccolo aumento di rischio di sviluppare la GBS dopo vaccinazione”.*

I programmi di supporto al paziente con malattie neurologiche rare

Il professor FRANCESCO SACCÀ, dell'Università Federico II di Napoli, con la testimonianza di una paziente, spiega quali sono le difficoltà principali nella gestione di pazienti con patologie neurologiche rare, quali la miastenia grave (MG) e i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD). In questo ambito sono attivi programmi di supporto (PSP, Patient Support Programs) con servizi che facilitano l'accesso e l'aderenza alle terapie innovative, migliorando la qualità di vita dei pazienti

Con il contributo non condizionante di ALEXION AstraZeneca Rare Disease

Professor Saccà quali sono le tematiche principali da affrontare nella gestione di un paziente affetto da miastenia grave o NMOSD?

Dunque le tematiche importanti per queste due malattie rare sono tante a incominciare dalla diagnosi che spesso non è facilissima, e soprattutto per la NMOSD richiede un intervento particolare come dosaggio di anticorpi specifici oppure spesso un secondo e anche un terzo parere, e in qualche caso si arriva anche tardivamente alla diagnosi perché la malattia viene scambiata per una sclerosi multipla o altre patologie demielinizzanti. Nel caso della miastenia grave è un po' più semplice, ma ahimè molto spesso la malattia viene confusa addirittura anche con patologie psichiatriche. Quindi direi che la diagnosi è il primo e assoluto scoglio da affrontare per tutte le malattie rare; quindi non solo per queste due che sono malattie autoimmunitarie di cui parliamo, ma in generale per tutte le malattie rare. Un'altra difficoltà importante poi è individuare un centro specializzato e con una certa esperienza: non tutti i centri di neurologia in Italia o sul territorio sono competenti in malattie rare proprio perché la loro prevalenza è molto bassa. Non si tratta di malattie che normalmente vengono seguite e diagnosticate sul territorio. In genere questi centri si trovano in aziende ospedaliere universitarie o aziende ospedaliere molto importanti che hanno un certo rilievo sul territorio.

Dal punto di vista della gestione del paziente e quindi anche della sua terapia, quali sono le difficoltà principali da superare?

Direi che negli ultimi anni i progressi terapeutici sono stati enormi. Se prima molte di queste patologie venivano seguite con farmaci immunosoppressori orali come per esempio il cortisone o l'azatioprina quindi molecole facili da prescrivere e anche da somministrare e da assumere, oggi grazie all'introduzione di terapie innovative anche molto più complesse, la gestione del paziente richiede per esempio delle infusioni che possono essere anche molto frequenti ad esempio a settimane alterne o in alcuni casi anche settimanali per un certo periodo, quello che noi chiamiamo periodo di induzione ovvero il periodo iniziale della terapia. Quindi la difficoltà è portare il paziente nel centro e permettergli di eseguire l'infusione. Se parliamo di persone che vivono nella stessa città in cui si trova l'ospedale questo è abbastanza facile, ma in alcuni casi quando i pazienti vivono a molti chilometri di distanza - e proprio per il fatto che si tratta di malattie rare che vengono trattate in centri selezionati, lo spostamento si rende necessario molto spesso - l'infusione diventa davvero un problema, perché questo può significare per esempio fare molti chilometri in macchina oppure rinunciare a giornate di lavoro sia da parte del paziente che del caregiver; quest'ultimo è rappresentato nel 90% dei casi, e anche più, da un familiare che quindi deve sacrificare anche la propria attività lavorativa per permettere questi spostamenti. Quindi direi che la parte di mobilità e la parte organizzativa diventano molto importanti proprio adesso che abbiamo a disposizione terapie innovative.

Proprio per venire incontro a queste necessità sono stati proposti i programmi di supporto al paziente i cosiddetti PSP ovvero Patient Support Programs. Può spiegarci meglio di cosa si tratta?

I PSP sono programmi in cui l'infusione del farmaco innovativo viene effettuata presso il centro all'inizio della terapia, quindi per le prime 4-5 infusioni, a seconda del farmaco; successivamente stabilita la sicurezza e la tollerabilità, l'infusione viene effettuata a domicilio e dunque il paziente non deve spostarsi. Questo comporta un alleggerimento del carico assistenziale-organizzativo per il paziente e per la famiglia, ma anche per noi perché anche per gli ospedali spesso doversi attrezzare per avere molti pazienti in terapia infusiva non è facile. Con i PSP tutto viene spostato a casa del paziente: l'infermiere va a domicilio ed effettua l'infusione; inoltre questi programmi si fanno carico anche del trasporto del farmaco al domicilio del paziente. Con i PSP un centro che ha anche un numero non indifferente di pazienti, spesso anche molto lontani, ha la possibilità di seguire i pazienti con tutta tranquillità avendo la certezza che le infusioni vengano affidate a personale qualificato; si tratta infatti di personale infermieristico appositamente addestrato per effettuare le infusioni specifiche di quel determinato farmaco, con il protocollo e con le tempistiche idonee per garantire la massima sicurezza come la garantirebbe un'infusione ospedaliera, quindi non qualunque tipo di infusione. Inoltre, questi programmi prevedono anche lo spostamento dei pazienti: soggetti che abitano distanti dal centro e che hanno bisogno di raggiungerlo ogni tre mesi per esempio, con questi programmi hanno la possibilità di usufruire del trasporto, anche per una semplice visita, senza gravare così sul familiare di turno.

LA MIASTENIA GRAVE VISTA DAI PAZIENTI

La testimonianza di Cinzia

Convivo da molti anni con la miastenia grave, da quando ero ragazza. La miastenia mi ha portato anche altri problemi autoimmunitari e praticamente mi ha cambiato la vita, totalmente. Nella mia gioventù, nella migliore età per una donna, scoprire questa malattia a 30 anni mi ha "tappato le ali" perché avevo bisogno un po' di tutto e di tutti. Solo al pensiero mi sento male. Mi sono trovata improvvisamente a non poter parlare più, a non poter ingoiare perché mi usciva l'acqua dal naso. La diplopia non mi permetteva di guardare neanche la televisione, non riuscivo a camminare, avevo bisogno di fermarmi e di sedermi. Per non parlare a casa: mia madre doveva prepararmi gli omogeneizzati, come per i bambini, perché non riuscivo a inghiottire. Ho avuto di tutto e di più. Come sottolinea il professor Saccà, la diagnosi è stata molto difficoltosa, ci è voluto quasi un anno e nel frattempo la patologia avanzava e quindi si aggravava. Alla fine si è scoperta la miastenia, ma ho avuto anche un timoma; quindi ho subito una timectomia, seguita da una lunga convalescenza. Ho dovuto prendere cortisone in abbondanza che mi ha portato effetti collaterali, e poi altri immunosoppressori. Sono andata avanti così per molti anni, tra alti e bassi. Ho fatto anche la plasmaferesi, ma non sono stata mai veramente bene. Ho sempre avuto bisogno dell'aiuto di qualcuno, per non parlare anche degli stati depressivi che sopravvengono anche in queste patologie.

Nel centro in cui lavora, avete sperimentato qualcuno di questi programmi?

Noi abbiamo sperimentato alcuni di questi programmi tra cui il progetto ARCO che garantisce tutte e due queste possibilità di cui accennavo prima, quindi infusione a domicilio e spostamento del paziente presso il centro per le visite. Devo dire che l'impatto che questo ha dal punto di vista della nostra gestione quotidiana e del carico lavorativo è immenso: difficilmente riusciremmo a supportare con il nostro personale sia l'infusione che la logistica e poi il monitoraggio in remoto dei pazienti. Quindi questo ci facilita tantissimo il compito e permette un avvicinamento e un inserimento di pazienti a terapie innovative che altrimenti non riusciremmo a fare senza un progetto come ARCO.

Il supporto che abbiamo appena descritto migliora dal suo punto di vista l'accesso alla terapia e anche l'aderenza?

Innanzitutto migliora l'accesso perché persone che avrebbero difficoltà, con questo programma possono accedere al centro, si tratta di un dato inequivocabile. Migliora anche molto l'aderenza. Spesso i pazienti si trovano costretti a rimandare le infusioni perché abitano lontano dal centro, o perché hanno difficoltà organizzative e/o di tipo lavorativo (gestione delle giornate di ferie o delle ore di permesso) o impegni personali. L'aderenza viene enormemente aumentata da una situazione in cui è l'infermiere a raggiungere il paziente a casa e in cui non c'è necessità da parte dei malati di fare sforzi organizzativi enormi che spesso poi vengono disattesi da problematiche della vita quotidiana.

Profilassi dell'emicrania

Anticorpi monoclonali anti-CGRP a confronto

I neurologi dell'Università di Parma diretti da Gian Camillo Manzoni hanno presentato all'**11° Congresso nazionale ANIRCEF** uno studio che fa il punto su tre dei nuovi anticorpi monoclonali nel trattamento di profilassi dell'emicrania confrontando l'efficacia di erenumab, fremanezumab e galcanezumab nell'emicrania episodica ad alta frequenza e nell'emicrania cronica. Dallo studio è risultato che al terzo mese di trattamento con fremanezumab il numero medio di giorni con emicrania al mese era statisticamente superiore a quello del trattamento con erenumab (16,7 vs 12,9). Alla scala di valutazione Headwork era maggiore il miglioramento indotto da erenumab rispetto a quello ottenuto da fremanezumab (− 14,7 vs − 8,2). Un altro studio presentato allo stesso congresso da Bruno Colombo, dell'Ospedale San Raffaele di Milano, ha indicato come l'impiego di un device da polso possa migliorare l'efficacia di uno di questi farmaci (erenumab) e verosimilmente anche degli altri grazie a un nuovo tipo di assistenza dei pazienti. Il device è stato scelto dal 91% dei pazienti che l'hanno preferito alla solita visita che li avrebbe sottoposti a 51 domande al giorno per mesi. È una sorta di smart watch che li controlla continuamente anche con semplici domande tipo *Allora come va oggi?* modulando in tempo reale la terapia a seconda della risposta del paziente con la supervisione del medico a cui i dati sono contemporaneamente inviati, con notevole risparmio di tempo, costi e disagi per il paziente. Nello studio di Colombo è stato usato erenumab e il device ha migliorato del 30% circa la compliance del paziente con aumentata efficacia del farmaco che, in base alla valutazione con scala MIDAS, è passata dal 23 al 70%. Farmaco+device hanno

inoltre pressocché dimezzato sia i giorni di cefalea (49-55% in meno) sia il ricorso a farmaci di soccorso (52%) di cui questi pazienti prima abusavano. Con questo device si apre la nuova era della possibilità di seguire davvero nella vita reale l'andamento dell'emicrania e dell'impatto che i farmaci hanno su di essa. La necessità di una costante presa in carico dei pazienti rappresenta il razionale di questo smart watch da usare anche con i nuovi farmaci monoclonali che hanno cambiato la vita dei pazienti perché basta una somministrazione bimensile o trimestrale a seconda del brand, per avere una sorta di vaccino mensile che libera dal dolore chi aveva fino a 2/3 attacchi al giorno. Erenumab è stato il primo monoclonale a superare il grave handicap che pesava su questi farmaci e cioè il loro elevato costo. Nell'estate 2020 l'AIFA ha iniziato a concederne la rimborsabilità, partendo proprio da questo monoclonale che viene rimborsato a pazienti adulti con almeno 8 giorni/mese di emicrania grave (punteggio MIDAS ≥11), con risposta insufficiente dopo almeno 6 settimane ad altre terapie di profilassi o intolleranti ad almeno 3 precedenti classi di farmaci profilattici. L'ultimo monoclonale per la prevenzione dell'emicrania negli adulti approvato in Europa dal 25 gennaio 2022 è eptinezumab che peraltro è anche il primo per via endovenosa (ev), e verosimilmente l'AIFA seguirà le indicazioni dell'EMA. Si tratta del primo anti-CGRP ev autorizzato in questa indicazione da somministrare 1 volta ogni 3 mesi e ha il vantaggio di un'azione più rapida grazie alla somministrazione sistemica che il medico effettua nel corso delle visite di controllo. Dopo i positivi risultati degli studi di fase III PROMISE 1 e PROMISE 2 a questi 4 farmaci si aggiungerà presto atogepant, un anti-CGRP orale per pazienti con emicrania episodica e cronica. Gli altri tre anti-CGRP in commercio erenumab, galcanezumab e fremanezumab sono infatti somministrati per via sottocutanea. Per la migliore efficacia di questi trattamenti è fondamentale però che i pazienti vengano seguiti: dai dati del primo Registro Nazionale per l'emicrania, risulta che il 15% degli oltre 7 milioni di italiani con emicrania non ha mai visto un centro cefalee. Solo il 9% si è recato dal medico di famiglia per il suo mal di testa. L'8% di chi arriva in questi centri si è recato nei 2 anni precedenti in PS per un attacco che non riusciva a controllare. Il 42% ha fatto visite specialistiche non neurologiche che non risolvono questa malattia. Il 90% ha fatto esami diagnostici spesso inutili e superflui per la diagnosi di emicrania caricando peraltro il SSN di spese inopportune che sono mutuabili nella misura del 67-93%.

A cura di **Cesare Peccarisi**

Gli anticorpi monoclonali anti-CGRP rappresentano una svolta nel trattamento e nella profilassi dell'emicrania.
Per garantire una migliore efficacia di questi farmaci, è fondamentale però che i pazienti siano seguiti longitudinalmente nella cura

Insonnia

Il sistema dell'**orexina** cambia il **paradigma di trattamento**

L'insonnia cronica è una patologia seria, che si può associare a un'alterazione del funzionamento diurno e a un incremento del rischio cardiometabolico, psichiatrico e neurodegenerativo. Per questo occorre intervenire con un trattamento appropriato, avvalendosi anche delle ultime novità in campo farmacologico che hanno come bersaglio il sistema dell'orexina. Se ne è parlato nel corso di un simposio organizzato da Idorsia durante il recente **Congresso della Società Italiana di Neurologia** (3-6 dicembre 2022, Milano)

Le novità nel campo del trattamento dell'insonnia si basano sugli studi di neurobiologia, che mostrano come questo disturbo abbia origine dall'interazione tra due meccanismi tra loro contrastanti. "Nell'insonne c'è una difficoltà nel 'far partire' il sistema GABA, che favorisce l'addormentamento, a cui si associa un sistema di veglia molto attivato" ha sintetizzato nel suo intervento Luigi Ferini Strambi, dell'IRCCS Ospedale San Raffaele di Milano. In questo quadro, un ruolo cruciale è quello dei diversi neurotrasmettitori.

"L'orexina fa parte dei sistemi promotori della veglia: da qui è nata l'idea di cercare di 'spegnere' questi circuiti prima di andare a dormire antagonizzando proprio l'orexina durante la notte", ha aggiunto Claudio Liguori, dell'Università Tor Vergata di Roma.

L'ultima novità in questo campo è daridorexant, già approvato nel gennaio 2022 negli Stati Uniti e raccomandato per l'approvazione dal CHMP dell'EMA per il trattamento di pazienti adulti con insonnia caratterizzata da sintomi presenti da almeno tre mesi e un impatto considerevole sull'attività diurna.

"Si tratta di attuare una vera rivoluzione copernicana: senza rinunciare ai farmaci utilizzati finora, che sono utilissimi, si tratta di integrare il trattamento con una nuova molecola attiva sull'orexina", ha chiarito Liborio Parrino, dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Parma. "Daridorexant agisce in modo selettivo su due recettori orexinergici 1 e 2 con un'elevata affinità, ed è il frutto di un lunghissimo lavoro di selezione: da una parte, per evitare di creare un altro disturbo iatrogeno come la narcolessia o la cataplessia, dall'altra, per avere un picco di concentrazione un'ora e mezza-due ore dopo l'assunzione e non avere un'emivita troppo lunga, in modo da non interferire con le attività diurne".

Le sperimentazioni cliniche sono state in questo molto confortanti.

"In uno studio condotto su 2.000 pazienti con una lunga storia di insonnia cronica trattati con la dose da 50 mg, è emersa l'efficacia del farmaco in termini di allungamento del tempo totale di sonno, sia misurato oggettivamente sia percepito soggettivamente, di accorciamento della latenza del sonno, e di altri parametri più specifici"; ha concluso Parrino. "Inoltre, l'effetto si manifesta già alla prima settimana e tende a consolidarsi nel tempo, con un vantaggio notevole anche sulla funzione diurna e sulla qualità della vita."

Intelligenza artificiale

Telemedicina per riabilitazione neurovisiva più accessibile grazie ai **fondi per la sanità digitale**

Le applicazioni della telemedicina in neurologia offrono nuove opportunità di cura e un prezioso supporto per colmare le lacune assistenziali di un sistema sanitario sempre più sotto pressione. I progressi tecnologici permettono di portare in ambulatorio o al domicilio del paziente anche i sistemi più avanzati, che utilizzano l'intelligenza artificiale. Questo è il caso di AvDesk® di Linari Medical (linarimedical.com), un dispositivo medico Classe 1 con brevetto internazionale per la riabilitazione neurovisiva di pazienti cerebrolesi e per la valutazione delle funzioni visive, uditive e cognitive. Il dispositivo, collegato a internet, permette di somministrare, sia in ambulatorio sia a casa del paziente, una stimolazione multisensoriale visiva e uditiva su 180 gradi di campo visivo. L'obiettivo è ottenere, con una stimolazione mirata e personalizzata giornalmente, la riattivazione di aree corticali poco utilizzate, con un recupero delle funzioni non solo visive e uditive, ma anche cognitive.

Il dispositivo, testato su pazienti di ogni fascia d'età, è utilizzabile in ambulatorio o a casa del paziente grazie al sistema di AI che guida e monitora il paziente durante le sedute ed elabora i grafici alla fine di ogni sessione terapeutica.

L'accesso a questa tecnologia è oggi facilitato sotto il profilo economico da fondi già stanziati che riguardano proprio i settori della telemedicina e dell'intelligenza artificiale. Il finanziamento si può richiedere tramite Consip (la centrale acquisti della Pubblica Amministrazione). I fondi complessivamente per queste aree superano i 100 milioni di euro e possono essere erogati a qualsiasi struttura sanitaria che ne segnali la necessità. I fondi vengono erogati secondo l'ordine di arrivo delle richieste ed è previsto l'esaurimento entro il primo trimestre del prossimo anno.

IN BREVE

Curare l'epilessia in Africa è l'obiettivo dell'IGAP, un piano che l'OMS ha varato dopo anni di lavoro, e che prevede di garantire l'accesso alle cure a 1 miliardo di malati entro i prossimi 10 anni.
Si tratta di un tema particolarmente sentito anche nell'ambito della Società Italiana di Neurologia che da qualche anno opera nel continente africano, nei centri di salute del territorio. Un esempio di cooperazione virtuosa è il Programma DREAM per l'epilessia che oltre a offrire assistenza ha tra gli obiettivi principali la formazione di personale locale e lo sviluppo della rete delle cure in Africa

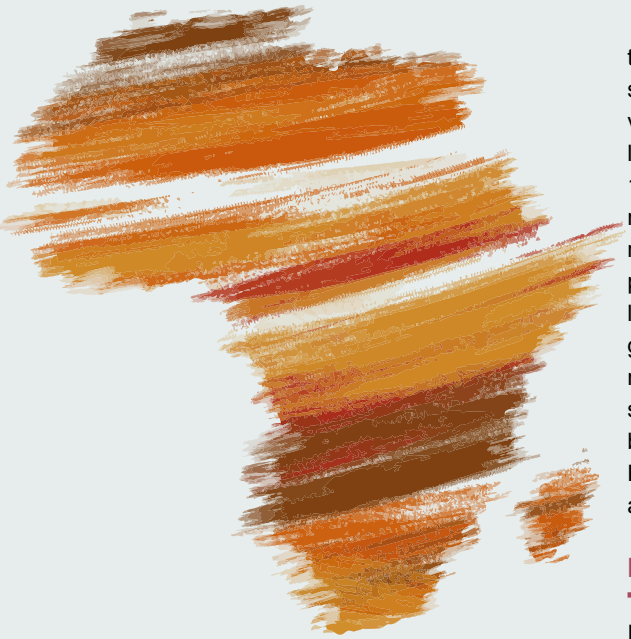
L'AUTORE

Cesare Peccarisi

Redazione;
Responsabile comunicazione scientifica Società Italiana di Neurologia

THE AFRICAN DREAM

Curare l'epilessia nel continente africano



C'è un'importante novità nel campo di una delle malattie neurologiche più diffuse al mondo ma anche più misteriose, l'epilessia. Dopo anni di intenso lavoro l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) ha finalmente varato un piano globale per la cura dell'epilessia, l'IGAP, ovvero Intersectoral Global Action Plan 2022-2031. Il piano vuole garantire l'accesso alle cure per l'epilessia a 1 miliardo di persone entro i prossimi 10 anni. È un inizio. Sono infatti 4 miliardi le persone che nel mondo non hanno ancora accesso a cure essenziali per malattie come l'epilessia.
Da tempo l'OMS ha una task force dedicata alla cura dell'epilessia nei Paesi in via di sviluppo. Difatti qui si trova oltre l'80% dei malati, la metà è in Africa subsahariana. L'Africa subsahariana vive un cambiamento epocale, in 20 anni la popolazione è raddoppiata, oggi ha 1,2 miliardi di abitanti, più della metà ha meno di 25 anni, in un paio di decenni raddoppierà di nuovo, sarà il continente più popoloso e con più giovani. Anche l'epilessia raddoppierà - di nuovo. Oggi l'Africa subsahariana conta oltre 20 milioni di malati con epilessia, malattia soprattutto dei giovani: oltre il 70% se ben curato avrebbe una vita normale. Purtroppo il 70-90% di questi non ha accesso alle cure.

IL PROGETTO DREAM

Investire e curare l'Africa oggi è garanzia per il futuro non solo di quel continente ma, in un mondo sempre più globalizzato, anche del nostro. Specie per l'Italia che da sempre è la porta dell'Europa per l'Africa: quello che accade lì, ha ripercussioni anche nel nostro Paese. "Mancano gli specialisti ma anche i farmaci e le strumentazioni per permettere al personale locale che formiamo di mettere in pratica quanto appreso – spiega il dottor Massimo Leone dell'IRCCS "C. Besta" di Milano che dal 2005 opera in Africa con il programma Disease Relief through Excellent and Advanced Means (DREAM), programma di salute attivo da 20 anni nel continente. Grazie alla collaborazione fra DREAM e l'Istituto Besta, vengono erogate cure d'eccellenza per l'epilessia proprio nei centri DREAM. A tale iniziativa hanno aderito anche la SIN (Società Italiana di Neurologia) e la Fondazione Mariani.
"Nell'Africa subsahariana c'è un solo neurologo ogni 2,7 milioni di abitanti (in Italia ne abbiamo uno ogni 5mila abitanti), non possiede risorse per avere i neurologi che occorrerebbero; nei centri di salute è raro finanche trovare medici. Chi segue i malati con epilessia è personale sanitario non laureato, i *clinical officers*, che deve far fronte anche ad altre patologie come HIV, TBC, ipertensione arteriosa ecc. e spesso lotta a mani nude".

COMBATTERE LO STIGMA

Dare formazione ai *clinical officers* è la strada maestra per accelerare l'accesso alle cure per l'epilessia e realizzare quanto indicato dal recente IGAP. Ma da sola non basta. Occorre anche garantire le forniture dei farmaci antiepilettici e impiantare tecnologie.
L'epilessia è una malattia che in Occidente portava con sé il pesante fardello dello stigma. In Africa c'è ancora tanto da fare: tutt'oggi quei malati sono spesso visti come indemoniati; fino a non molto tempo fa era così anche in Italia. Dante Aligheri nella Divina Commedia descrive così un paziente con epilessia "*come quel che cade, e non sa como, per forza di demon ch'a terra il tira…*"
Vincere lo stigma, superare la paura verso questi malati, romperne l'isolamento in cui spesso sono costretti,

è una grande sfida. Ecco che l'IGAP sottolinea l'importanza di coinvolgere leaders religiosi, capi villaggio e i medici tradizionali, tutti con un ruolo importante nel tessuto socioculturale africano. Dialogo con i leaders religiosi, incontri con i capi villaggio e con i medici tradizionali sono parte di quanto DREAM attua da oltre 20 anni per la cura dell'HIV e di altre malattie in Africa. Scuole, uffici, maternità, villaggi, chiese, centri culturali sono anch'essi parte della rete per coinvolgere la popolazione.

SVILUPPARE LA RETE DELLE CURE IN AFRICA

In passato l'epilessia era vista come malattia mentale, ma le conoscenze scientifiche da tempo hanno dimostrato che non è cosi. Purtroppo in molte parti del mondo è ancora molto scarsa la consapevolezza che l'epilessia è una malattia curabile, che non si propaga agli altri e non è provocata da maledizioni o sortilegi. Ma tutt'oggi in Africa i malati di epilessia finiscono in centri psichiatrici privi di specialisti, spesso anche di medici e di farmaci; dove il personale sanitario fa quel poco che riesce.
In ospedale non va certo meglio. Gli ospedali in Africa sono sovraffollati, pochi e concentrati nelle grandi città nonostante più del 60% della popolazione viva in aree rurali e fatichi a raggiungere l'ospedale. L'IGAP chiede di essere più vicino ai malati e propone di sviluppare sul territorio programmi di cura per l'epilessia, in particolare nei centri di medicina di base dove si curano altre malattie croniche come HIV,

La SIN e i Paesi in via di sviluppo dell'Africa subsahariana: Attività 2021 Gruppo di studio SIN

1. **Partenariato SIN - programma DREAM: il programma Epilessia in Africa, formazione e principali risultati.**
2. **Teleneurologia Italia-Africa: i nostri nuovi dati in epoca COVID**
3. **Effetti della Formazione e della Teleneurologia con l'Africa in epoca COVID 2021**
4. **Altri progetti in corso**
5. **Pubblicazioni scientifiche 2021**
6. **Convegni, Corsi, Webinar, poadcast**
7. **Risultati e metodi del GdS SIN Africa presentati all'estero in sedi di prestigio. Reports di varie missioni formative in Africa nel 2021 sul sito SIN**
8. **Il GdS SIN Africa e il piano decennale 2022-2031 della Resolution WHA 73.10 on Epilepsy and other neurological disorders - Intersectoral Global Action Plan (IGAP)**

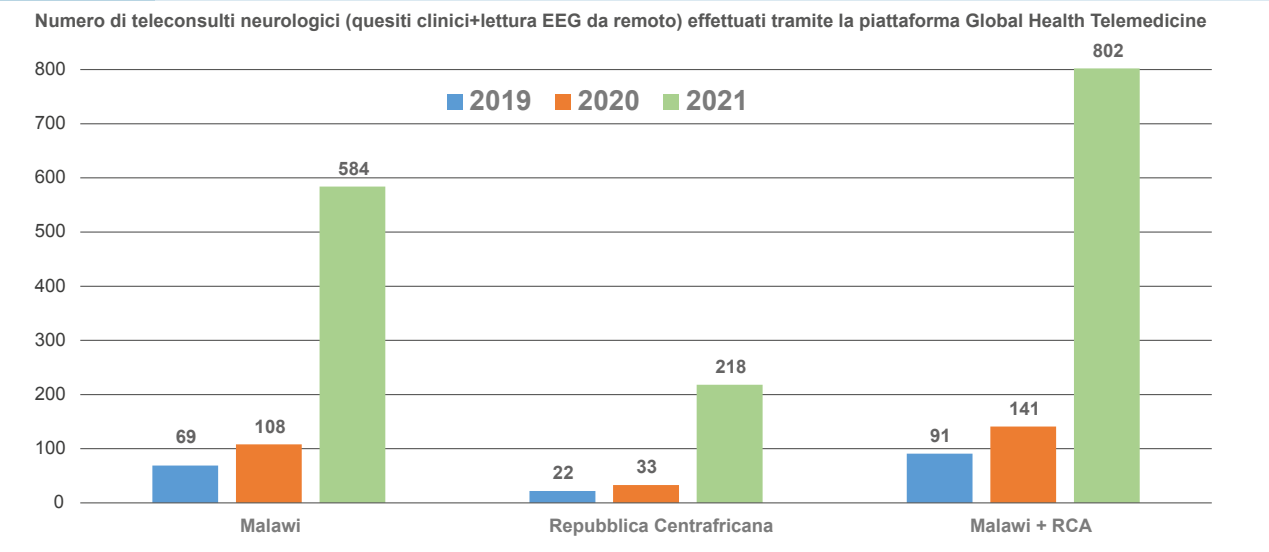


FIGURA 1 **Teleneurologia Italia-Africa: i dati in epoca COVID-19**

Fonte: Società italiana di neurologia: https://www.neuro.it/web/lib/Download.cfm?dirdownload=e:\tesisquare\progetti\nephromeet\datasite\Docs\AGGCNGNEU\ATT\&filename=778_GdSSINAFRICAReport2021.pdf&filesavename=GdS SIN AFRICA Report 2021.pdf&typeattach=inline

TBC, ipertensione. È un approccio tanto necessario quanto ancora poco diffuso: richiede lo sviluppo di una rete locale per seguire il malato a lungo, spesso per tutta la vita.

L'IMPEGNO DELLA SIN

Da alcuni anni la Società Italiana di Neurologia lavora in Africa nei centri di salute del territorio. È quanto di recente suggerito dall'OMS-IGAP. Per questo la SIN ha costituito un gruppo di studio, ha anche donato un elettroencefalografo che è stato installato nel 2021 in Malawi. Ne donerà un secondo per il Mozambico. Grazie a questa rete, neurologi e neuropediatri forniscono assistenza ai clinici africani attraverso un efficiente servizio di teleneurologia **(FIGURA 1)**. Dai centri DREAM in Africa gli elettroencefalogrammi sono inviati in Italia; gli specialisti mandano poi le risposte che consentono una diagnosi e una cura personalizzate. Ogni giorno i clinici africani comunicano così con specialisti italiani, impensabile fino a poco tempo fa. È una neurologia di eccellenza che arriva in aree dimenticate e sprovviste di tutto. Questi malati sono ora liberati dal girone dei centri per malati mentali. "Raccogliamo oggi il frutto di anni di lavoro condiviso con gli operatori locali, sia sul campo che da remoto. Abbiamo formato e fatto crescere professionalmente personale sanitario che non aveva competenze in epilessia, anzi: come tutti anch'essi temevano quei malati" spiega Massimo Leone "oggi giovani clinici africani nei centri DREAM realizzano il piano IGAP dell'OMS anche se non sono nè specialisti nè medici". Aggiunge "è un modello di cura basato sull'eccellenza". Nei centri DREAM cure e assistenza per questa malattia sono gratuite.

Sono già oltre mille i malati con epilessia curati in Malawi e Repubblica Centrafricana, paesi dove è attivo il partenariato SIN-DREAM-Besta-Mariani-GHT (Global health Telemedicine). È la forza di patnership intelligenti e ben gestiti. La recente visita del Presidente della Repubblica Sergio Mattarella al centro DREAM di Zimpeto a Maputo (Mozambico), incoraggia nel proseguire in tale direzione. Il programma epilessia è stato di recente avviato anche in Mozambico. Sono attività che affermano l'immagine del sistema Italia, rafforzano legami di fiducia tra il nostro e altri paesi per noi oggi di importanza strategica crescente – si pensi alle risorse di gas che il Mozambico può offrire all'Italia.

L'Istituto neurologico "C. Besta" di Milano è divenuto un riconosciuto hub fra Italia, Europa e Africa. Lo scorso 8 novembre proprio al Besta si è tenuto un importante convegno internazionale "Epilepsy and the WHO Intersectoral Global Action Plan. Focus on sub-Saharan Africa" che ha ricevuto il patrocinio della SIN, della Fondazione Mariani, di DREAM e della Global Health Telemedicine. Esperti nazionali e internazionali si sono confrontati sul presente e sul futuro dell'epilessia in Africa. In un mondo globalizzato c'è bisogno di soluzioni capaci di essere globali. Queste hanno bisogno di una visione e di un pensiero lungo, comune, da realizzare insieme.

Partenariato SIN- programma DREAM. Il programma Epilessia in Africa: formazione e principali risultati

Attività 2022

- **Il programma Disease Relief through Excellent and Advanced Means (DREAM) opera dal 2002 in Africa.**
- **DREAM cura HIV e malattie croniche come epilessia, stroke, diabete, ipertensione, TBC, alcuni tumori, malnutrizione e altre con 50 centri di salute e 28 laboratori con anche biologia molecolare. È presente in 10 nazioni africane. È un programma di salute pubblica gestito con protocolli di eccellenza da personale locale in accordo con i governi nazionali.**
- **Nel 2021 il partenariato tra SIN e programma DREAM in Africa subsahariana ha prodotto i seguenti risultati nel campo dell'epilessia:**
  - **6 corsi di formazione in presenza in loco:**
    - **4 in Malawi: 1 a febbraio, 1 a marzo, 1 in ottobre, 1 in dicembre**
    - **2 in Repubblica Centrafricana: 1 in giugno, 1 a settembre**
  - **Installati 2 videoelettroencefalografi, uno in Malawi (donazione SIN 2020), uno in Repubblica Centrafricana.**
  - **Formazione web/a distanza con lezioni, short courses e discussioni tematiche.**
  - **È triplicato il numero di pazienti con epilessia seguiti nei centri Epilessia DREAM, sia a Bangui, Repubblica Centrafricana che in Malawi: dai 200 malati con epilessia di un anno fa agli oltre 600 attuali.**
  - **Monitoraggio e follow up integrato in loco e da remoto dei malati complessi affetti da epilessia, HIV e altre malattie. Gestione dell'aderenza, della retention e della nutrizione.**

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

Malattia di Parkinson

Il dialogo tra neurologi e associazioni di pazienti cruciale per migliorare il percorso di assistenza dei malati

Il professor ALFREDO BERARDELLI, Presidente della Società Italiana di Neurologia, e GIANGI MILESI, Presidente della Confederazione Parkinson Italia si confrontano su alcuni temi legati alla presa in carico del paziente con malattia di Parkinson

QUALI SONO I CAMPANELLI D'ALLARME CHE CI POSSONO FAR PENSARE ALLA MALATTIA DI PARKINSON (MP) E QUALI SONO I VANTAGGI DI UNA DIAGNOSI PRECOCE?

» ALFREDO BERARDELLI

I primi sintomi che spingono una persona a recarsi da un medico generalista e poi da un neurologo possono essere di tipo motorio: di solito viene notato un tremore agli arti superiori o inferiori, oppure un lieve rallentamento nei gesti che a ciascuno di noi capita di fare nella vita quotidiana, o ancora una certa rigidità nei movimenti. Quindi in genere i primi sintomi sono disturbi del sistema motorio. Poi, quando procede con l'anamnesi, il neurologo che conosce bene la MP si accorge di alcuni campanelli di allarme, che possono andare dai disturbi del sonno ai disturbi del tono dell'umore, dai disturbi intestinali, come la costipazione, ai disturbi dell'olfatto. Uno dei problemi però è che tutti questi sintomi sono aspecifici, comuni a tante malattie, per cui, quando si presentano in modo isolato, senza altri sintomi concomitanti, è difficile che un medico di Medicina generale, o anche uno specialista, arrivi a ipotizzare la MP. Venendo alla seconda parte della domanda, è importante individuare la malattia in fase precoce in primo luogo perché è fondamentale stabilire fin dall'inizio un rapporto chiaro con il paziente, a cui occorre spiegare di che cosa si tratta dal punto di vista medico e quale può essere l'evoluzione della malattia, perché molto spesso le persone sono preoccupate, perché hanno in mente gli esiti più gravi e invalidanti della patologia. Va sottolineato inoltre che attualmente disponiamo di diverse opzioni terapeutiche, e possiamo fare in modo che il paziente abbia una vita pressoché normale. Chiaramente ci sono casi con un'evoluzione più aggressiva, però in generale non è così, perché esistono vari sottotipi clinici e biologici. Anzi, nelle fasi iniziali, la malattia può avere manifestazioni tali da non meritare neanche un trattamento farmacologico: bisogna anche cercare di spiegare che ogni storia è diversa dall'altra. Infine, vorrei sottolineare che anche certi stili di vita sono particolarmente utili nelle fasi iniziali per rallentare il decorso naturale della malattia. Più nello specifico, i pazienti con diagnosi di MP vanno spinti fin dall'inizio a fare una vita normale, a dedicarsi ad attività intellettuali e fisiche, che hanno dimostrato entrambe di poter rallentare la progressione della sintomatologia.

» GIANGI MILESI

Devo dire che ho apprezzato moltissimo questa analisi, perché il professore è riuscito a rappresentare in modo semplice la complessità della situazione, complessità che deriva dal fatto che anche i sintomi non motori possono essere le prime avvisaglie di malattia: nel mio caso per esempio è stata una depressione che, grazie all'interessamento di una psicologa, è poi giunta all'attenzione di un neurologo.

» ALFREDO BERARDELLI
Sì, certo, questo rappresenta un problema, perché – torno a ripetere – quando una persona si rivolge a un medico perché si sente giù di morale o depressa, o ha poca voglia di fare le cose e ha solo questo sintomo, sinceramente è difficile pensare che abbia il Parkinson. Per questo è fondamentale stare attenti a questi sintomi e seguire il paziente a distanza di tempo. Spesso questo non riusciamo a farlo perché siamo un po' frettolosi – questa è una critica generale alla nostra categoria, ovviamente.

» GIANGI MILESI
Chiaramente ho citato la depressione non per parlare del mio caso personale, ma per sottolineare quanto sia necessario che le Associazioni dei pazienti facciano proprie queste conoscenze sulle differenti forme in cui la malattia si presenta e le divulghino al grande pubblico; su questo tema, vorrei sottolineare che tra i pazienti si osserva non soltanto una mancanza di conoscenza sulla malattia, ma spesso anche un fenomeno di resistenza ad accettarla: posso citare il caso di una conoscente che mi riferì una volta di soffrire di depressione, ma di essere sicura di non avere il Parkinson, pur assumendo regolarmente carbodopa/levodopa. In aggiunta, veniva spesso tranquillizzata dal coniuge sul fatto di non avere nulla! Se questo è uno spaccato di ciò che viene effettivamente percepito dalle persone dobbiamo veramente "rimboccarci le maniche"… Tutto questo discorso ritengo si ricolleghi benissimo al tema del rapporto medico-paziente, di cui il professore ha appena sottolineato l'importanza: è per questo che è nata la campagna che abbiamo presentato a un parterre di professionisti competenti tra cui il prof. Berardelli.
Sono molto contento che il professore abbia menzionato anche l'importanza di un corretto approccio diagnostico-terapeutico, perché la complessità della malattia si deve riflettere nella complessità della cura: si parla oggi di una "cura sartoriale" perché il neurologo deve bilanciare diversi fattori.

QUALI SONO LE SFIDE PER UNA BUONA QUALITÀ DI VITA DEL MALATO?

» ALFREDO BERARDELLI
Intanto, la persona affetta da MP deve essere ben curata: la prima sfida è quindi selezionare il farmaco giusto per la persona che abbiamo di fronte, ma soprattutto scegliere il giusto dosaggio. È molto importante, nella mia opinione, adeguare il tipo di farmaco e il suo dosaggio alle diverse fasi di malattia, a seconda dell'effetto che si vuole ottenere per mitigare gli effetti della patologia sulla vita lavorativa, familiare o sociale; un'altra sfida per una buona qualità di vita è, come dicevo prima, spiegare bene al paziente le caratteristiche della malattia e la sua possibile evoluzione, nonché consigliare stili di vita appropriati.
Poi chiaramente c'è la sfida della ricerca scientifica, che in anni recenti ha aperto nuove prospettive di cura, soprattutto per le fasi avanzate della malattia, come la terapia chirurgica o le terapie infusionali.

» GIANGI MILESI
Sì già nella prima risposta il professore aveva toccato il problema degli stili di vita: io ritornerei proprio su questo aspetto per parlare di qualità di vita, perché non è questione solo di metabolismo, ma anche di attività sportive o ricreative, passioni, progetti e cose da fare; addirittura in certi casi si nota un incremento della creatività quando il malato si dedica a una passione che aveva perso da tempo.
Come Associazione abbiamo una responsabilità in questo, perché siano divulgate le giuste informazioni, non solo per mettere tutti nelle condizioni d'interpretare con più prontezza sintomi e campanelli d'allarme, ma anche per gestire la qualità della vita; ci sono i casi gravi, ovviamente, ma è assurdo non considerare la massa di pazienti che può trovare nelle attività, nello sport, nel ballo o nell'arte una buona qualità di vita. Su questo abbiamo decine di testimonianze di pazienti che, grazie alla cura farmacologica, hanno sperimentato addirittura un'esplosione di passioni, mentre per contro la persona con MP che si chiude in sé stessa percepisce la malattia con più velocità. Se c'è la capacità di reagire, l'aspettativa di vita si avvicina alla normalità.

» ALFREDO BERARDELLI
Confermo. Per i soggetti con MP, l'aspettativa di vita è molto simile a quella della popolazione generale, e questo è merito delle terapie che abbiamo anche imparato a gestire meglio: nel tempo, abbiamo capito come evitare di darne in eccesso, un rischio che si accompagna a cambiamenti di personalità; quindi anche questo è importante: avere sempre un atteggiamento di grande cautela nei dosaggi.

» GIANGI MILESI
Mi sembra fondamentale anche questo riferimento ai dosaggi. Vorrei aggiungere che in questo momento, in cui si parla di investimenti sulla Sanità, l'investimento maggiore da fare a mio avviso è sulle competenze: occorre ampliare la platea di professionisti in grado di occuparsi della malattia, perché anche il tempo da dedicare al singolo paziente diventa importante.

» ALFREDO BERARDELLI
Su questo tema, la SIN aveva portato avanti una battaglia con i precedenti governi per far presente la necessità di creare una serie di reti assistenziali che, passando per l'ospedale, arrivino sul territorio – e questo per tutti i pazienti affetti da malattie croniche, non solo per la MP, che devono essere sostenuti nel loro percorso.

» GIANGI MILESI
In questo le tecnologie potrebbero darci una mano, in molti casi.

» ALFREDO BERARDELLI
Assolutamente sì. La telemedicina potrebbe dare un grande contributo, soprattutto quando ci sono grandi

distanze da coprire; certo, non si può fare tutto con la telemedicina, perché il contatto in presenza a volte è fondamentale, però si tratta di un supporto che ha grandi potenzialità: il precedente Governo si era dimostrato ricettivo sull'argomento, vedremo ora cosa succederà con il nuovo Governo.

GIANGI MILESI

Come Confederazione Parkinson Italia saremmo felici di presentare anche al Governo attuale i risultati straordinari dell'esperienza di Teleassistenza e contrasto alle conseguenze sociali del Covid che abbiamo offerto gratuitamente dal 12 marzo al 31 dicembre 2020. L'accordo fra pubblico/privato e non profit ha prodotto oltre 7.000 interventi telefonici. Il 75% degli assistiti ha trovato risposte immediate e soddisfacenti direttamente dagli infermieri specializzati mentre il 22% è stato visitato in telemedicina dal neurologo o da altri specialisti come fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali. Perciò solo il 2% degli assistiti è stato costretto a lasciare l'abitazione per una visita dal Medico di base e solo l'1% in PS. Oltre all'evidente convenienza economica del sistema, abbiamo riscontrato una maggiore efficacia della visita a distanza, nell'abitazione del paziente, rispetto a quella in presenza nell'ambulatorio e una soddisfazione intorno al 90% in termini di continuità assistenziale e gradimento del servizio.
Con il supporto della Fondazione Comunità Milano, possiamo dare vita a una nuova fase della collaborazione con ParkinsonCare, introducendo nell'area metropolitana di Milano la sperimentazione della figura del Network Manager con l'ampliamento dei servizi socio-assistenziali per i fragili: dall'aiuto "clinico" all'orientamento su servizi e procedure per ottenere facilitazioni, esenzioni, sostegno economico.

QUAL È IL RUOLO DEL CAREGIVER NELLA MALATTIA E NEL PERCORSO DI VITA DELLA PERSONA CON PARKINSON?

ALFREDO BERARDELLI

La figura del caregiver è fondamentale nella MP come in altre patologie croniche. Ancora una volta, si tratta di distinguere le diverse fasi di malattia e i differenti bisogni, e spesso si tratta di fornire un supporto psicologico, più che un aiuto fisico, se non chiaramente nelle forme avanzate e invalidanti. Il problema è che nel nostro Paese il caregiver è molto spesso un familiare: i pazienti senza questo supporto familiare hanno maggiori difficoltà a gestire la malattia e l'assunzione di farmaci. Purtroppo la proposta di legge su questa importante questione è rimasta bloccata, ma continueremo a batterci per un riconoscimento della figura del caregiver e perché si arrivi ad avere un adeguato supporto da parte dello Stato. Oltre a ciò, per esperienza diretta posso dire che da parte dei caregiver ho sempre trovato grande disponibilità di collaborazione, anche a entrare negli studi clinici.

GIANGI MILESI

Il caregiver è un osservatore privilegiato del malato: in lui (ma più spesso è una lei) il neurologo può trovare una miniera di informazioni, anche e soprattutto quelle che il malato non riesce a dire o ha resistenza a riferire. Per tutte queste ragioni, il 5 maggio scorso abbiamo organizzato in Senato un convegno per sollecitare il riconoscimento giuridico del caregiver. Oltre a parlamentari ed esperti, tra gli apprezzati relatori c'era il professor Berardelli.

44 RACCONTI PER BATTERE UNA PAROLA A SPROPOSITO

"Morbo" è una parola inappropriata per definire la malattia di Parkinson. "Giuste riflessioni" rispose Massimo Gramellini all'idea di allargare la sua rubrica "Le Parole" alla grande quantità di "parole della disinformazione" che ci condizionano nelle nostre percezioni e nei nostri giudizi. Ovviamente la proposta era interessata: speravo che il conduttore sposasse la nostra campagna "NonChiamatemiMorbo".
A tre anni di distanza rilevo con grande piacere il brusio di dissenso e la disapprovazione generalizzata all'uso del termine morbo. È poca cosa? Direi di no visto che l'obiettivo non è negare l'inesistente rischio di contagio, ma sradicare lo stigma che si alimenta anche di pregiudizi e parole ingannevoli. Tre anni fa nessuno avrebbe scommesso che una mostra fotografica arrivasse a tanto; che al termine di ogni tappa, qualcuno avrebbe avvicinato i volontari per dichiarare il suo prossimo coming out. Questo credo sia il risultato più importante della "mostra fotografica che parla". NonChiamatemiMorbo è un "regalo" fatto di storie da emulare e parole che curano e che ci consentono di vivere una vita piena. Cosa aspettiamo a rimboccarci le maniche: finora le parole di NonChiamatemiMorbo le hanno ascoltate 10.000 persone. Dobbiamo arrivare a 250.000. Ancora tante? Ma chi ci può fermare? La mostra NonChiamatemiMorbo, inaugurata al Piccolo Teatro di Milano nel 2020, ha raggiunto sinora il numero ragguardevole di 32 tappe, toccando anche location particolarmente prestigiose come il Museo MAXXI di Roma. Ma per il prossimo anno ci aspettano tante sfide e nuove tappe: Schio, Assisi, Treviso, Vimodrone, Rovigo, Padova, Vicenza, Asti... E poi cominceremo a incontrare il Sud Italia: Napoli, Cosenza, Bari, Trapani... obiettivo 100 città!
Per saperne di più: www.nonchiamatemimorbo.info oppure www.parkinson-italia.it

Giangi Milesi - *Presidente Confederazione Parkinson Italia*

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

ozawade® (Pitolisant)

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film
Ozawade 18 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa contiene pitolisant cloridrato, equivalente a 4,45 mg di pitolisant.
Ozawade 18 mg compresse rivestite con film
Ciascuna compressa contiene pitolisant cloridrato, equivalente a 17,8 mg di pitolisant.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film (compressa)
Ozawade 4,5 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, bianche, rotonde e biconvesse, del diametro di 3,7 mm, recanti su un lato la scritta "5".
Ozawade 18 mg compresse rivestite con film
Compresse rivestite con film, bianche, rotonde e biconvesse, del diametro di 7,5 mm, recanti su un lato la scritta "20".

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ozawade è indicato per migliorare lo stato di veglia e ridurre l'eccessiva sonnolenza diurna (*excessive daytime sleepiness*, EDS) in pazienti adulti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (*obstructive sleep apnea*, OSA) nei quali l'EDS non è stata trattata in modo soddisfacente dalla terapia primaria per l'OSA, ad esempio la pressione continua positiva delle vie aeree (*continuous positive airway pressure*, CPAP) o nei quali tale terapia non sia stata tollerata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nel trattamento dell'OSA e dei rischi cardiovascolari. L'OSA dovrebbe essere rivalutata annualmente. Ozawade non è una terapia per la sottostante ostruzione delle vie aeree nei pazienti affetti da OSA. La terapia primaria per l'OSA deve essere mantenuta o periodicamente ritentata nei pazienti che non la tollerano.

Posologia
Pitolisant deve essere usato alla dose minima efficace, in base alla risposta e alla tollerabilità del singolo paziente, secondo uno schema di aumento graduale della dose, senza superare la dose di 18 mg/die:
- Settimana 1: dose iniziale di 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 2: la dose può essere aumentata a 9 mg (due compresse da 4,5 mg) al giorno.
- Settimana 3: la dose può essere aumentata a 18 mg (una compressa da 18 mg) al giorno o diminuita a 4,5 mg (una compressa da 4,5 mg) al giorno.

In qualsiasi momento la dose può essere diminuita (fino a 4,5 mg al giorno) o aumentata (fino a 18 mg al giorno) a seconda del giudizio del medico e della risposta del paziente. La dose totale giornaliera deve essere somministrata come dose singola al mattino durante la colazione.

Mantenimento dell'efficacia
Poiché i dati sull'efficacia a lungo termine sono limitati (vedere paragrafo 5.1), il medico deve valutare con regolarità se il trattamento mantiene la sua efficacia.

Popolazioni particolari
Anziani
Negli anziani sono disponibili dati limitati. Il dosaggio deve perciò essere adattato in base alla risposta e alla tollerabilità individuali.
È stata riportata insonnia con maggior frequenza negli anziani per cui la dose deve essere adattata di conseguenza (vedere paragrafo 4.8).

Compromissione della funzionalità renale
Non è necessario alcun adattamento della dose.

Compromissione della funzionalità epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve non è necessario alcun adattamento del dosaggio. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), il periodo di titolazione deve presentare incrementi ogni due settimane invece che ogni settimana dopo l'inizio del trattamento, a causa di una prevista maggiore emivita e di una prevista maggiore esposizione e può eventualmente essere preso in considerazione un adattamento della dose nei pazienti con compromissione epatica moderata a seconda della risposta e della tollerabilità individuali (vedere paragrafo 5.2). Pitolisant è controindicato in pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C) (vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica
Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ozawade nella popolazione pediatrica affetta da apnea ostruttiva nel sonno (OSA).

Metabolizzatori con fenotipo CYP2D6 (se noto)
Rispetto ai metabolizzatori estensivi del CYP2D6, si osserva un'esposizione sistemica più elevata (fino a 3 volte) nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e un'esposizione inferiore (di 0,8 volte) nei metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6. Non sono state osservate differenze nell'esposizione sistemica tra metabolizzatori estensivi e intermedi del CYP2D6. Nello schema di aumento graduale della dose, l'incremento della dose deve tenere conto della maggiore esposizione nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e potrebbe essere preso in considerazione un adattamento della dose nei pazienti con un noto genotipo da metabolizzatori lenti del CYP2D6 a seconda della risposta e della tollerabilità individuali (vedere paragrafo 5.2). Inoltre, al momento non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose per i metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6 che assumono un induttore del CYP3A, poiché il PK è attualmente sconosciuto in questa sottopopolazione.

Modo di somministrazione
Per uso orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Compromissione grave della funzionalità epatica (Child-Pugh C).
Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Disturbi psichiatrici
Pitolisant deve essere somministrato con cautela in pazienti con storia di disturbi psichiatrici quali ansia grave o depressione grave con rischio di ideazione suicidaria. È stata segnalata ideazione suicidaria in pazienti con anamnesi psichiatrica trattati con pitolisant.

Compromissione della funzionalità epatica
Pitolisant deve essere somministrato con cautela a pazienti con compromissione moderata della funzionalità epatica (Child-Pugh B) e il dosaggio deve essere adattato secondo quanto riportato al paragrafo 4.2.

Patologie gastrointestinali
In seguito all'uso di pitolisant sono stati riportati disturbi gastrici, perciò deve essere somministrato con cautela in pazienti con disturbi gastrici associati all'acidità (vedere paragrafo 4.8) o se somministrato in concomitanza con irritanti gastrici come corticosteroidi o FANS (vedere paragrafo 4.5).

Disturbi della nutrizione
Pitolisant deve essere somministrato con cautela in pazienti con obesità grave o anoressia grave (vedere paragrafo 4.8). In caso di significativa variazione ponderale, il trattamento deve essere rivalutato dal medico.

Patologie cardiache
In due studi dedicati alla valutazione dell'intervallo QT, dosi sovraterapeutiche di pitolisant (da 6 a 12 volte la dose terapeutica, ovvero da 108 mg a 216 mg) hanno indotto un prolungamento da lieve a moderato dell'intervallo QTc (10-13 ms). I pazienti con malattie cardiache, ipertensione, a rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (major adverse cardiovascular events, MACE), che assumono altri medicinali che prolungano l'intervallo QT o noti per aumentare il rischio di disturbi della ripolarizzazione, oppure che assumono medicinali che aumentano in modo significativo la C_{max} di pitolisant e il rapporto delle AUC (vedere paragrafo 4.5) o i pazienti con compromissione grave della funzionalità renale o compromissione moderata della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4) devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.5).

Epilessia
Nei modelli animali sono state riferite convulsioni a dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici, è stato riferito un caso di aggravamento dell'epilessia in un paziente epilettico. Si deve usare cautela in pazienti con epilessia grave.

Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e almeno fino a 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento (in base all'emivita di pitolisant e dei suoi metaboliti). Pitolisant può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, devono essere adottati adeguati metodi contraccettivi alternativi se la paziente sta utilizzando contraccettivi ormonali (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Interazioni farmacologiche
L'associazione di pitolisant con substrati del CYP3A4 e con un margine terapeutico stretto deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Abuso del medicinale, effetto rebound
In uno studio specifico, pitolisant ha mostrato segni nulli o molto bassi indicativi di abuso alla dose terapeutica corrente di 36 mg e fino a dosi di 216 mg; di conseguenza, il potenziale di abuso del medicinale o di un suo uso come droga ricreativa è molto basso.

Non è stato segnalato alcun effetto rebound durante gli studi clinici. Tuttavia, l'interruzione del trattamento deve essere monitorata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacodinamiche

Antidepressivi
Gli antidepressivi triciclici o tetraciclici con attività antagonista verso il recettore H1 dell'istamina (ad es. imipramina, clomipramina, mirtazapina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant poiché possono ridurre l'effetto dell'istamina endogena rilasciata nel cervello dal trattamento; deve quindi essere usato un medicinale alternativo.

Antistaminici
Gli antistaminici (antagonisti del recettore H1) che attraversano la barriera ematoencefalica (ad es. feniramina maleato, clorfenamina, difenidramina, prometazina, mepiramina, doxilamina) possono compromettere l'efficacia di pitolisant per cui deve essere usato un medicinale alternativo.

Sostanze che prolungano l'intervallo QT o note per aumentare il rischio di disturbi della ripolarizzazione (ad es. aloperidolo, risperidone, eritromicina, claritromicina, roxitromicina, loratadina, sildenafil)

L'associazione con pitolisant deve essere effettuata con un attento monitoraggio (vedere paragrafo 4.4).

Interazioni farmacocinetiche

Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi (normali) o ultrarapidi del CYP2D6, il CYP2D6 è il principale enzima coinvolto nella biotrasformazione del pitolisant, il CYP3A è coinvolto in misura minore. Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 o sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultra rapidi del CYP2D6 che assumono induttori del CYP3A, il CYP3A è significativamente coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant e il CYP2D6 è coinvolto in misura minore.

Medicinali che influenzano il metabolismo di pitolisant

- Inibitori del CYP2D6
  Gli inibitori del CYP2D6 avranno molto probabilmente un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant in soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultra rapidi del CYP2D6 e che non assumono induttori del CYP3A, ma non nei soggetti che sono metabolizzatori lenti, intermedi o estensivi del CYP2D6, o metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6 e che assumono induttori del CYP3A. Si può eventualmente prendere in considerazione un adattamento della dose durante l'associazione in base alla risposta e alla tollerabilità individuali. La co-somministrazione di pitolisant e paroxetina aumenta in modo significativo la C_{max} media di pitolisant e il rapporto delle AUC_{0-72h} rispettivamente di circa 1,5 e 2 volte. Dato l'aumento di 2 volte dell'esposizione a pitolisant, la sua co-somministrazione con inibitori del CYP2D6 (ad es. paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, duloxetina, bupropione, chinidina, terbinafina, cinacalcet) deve essere effettuata con cautela.

- Induttori enzimatici
  Gli induttori del CYP3A molto probabilmente avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant nei metabolizzatori lenti e ultra rapidi del CYP2D6 e il loro effetto in queste popolazioni è attualmente sconosciuto. Quando i due principi attivi vengono associati deve essere effettuato un monitoraggio clinico ed, eventualmente, un adattamento della dose durante l'associazione e una settimana dopo il trattamento induttore. La somministrazione congiunta di pitolisant e rifampicina in dosi multiple diminuisce in modo significativo la C_{max} media di pitolisant e il rapporto delle AUC rispettivamente di circa 0,6 e 0,5 volte. Pertanto, la somministrazione congiunta di pitolisant con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina) deve essere effettuata con cautela. A causa del suo potente effetto induttore su CYP3A4, l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) deve essere assunta con cautela in concomitanza con pitolisant.

- Inibitori del CYP3A4
  Gli inibitori del CYP3A molto probabilmente avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 e il loro effetto in questa popolazione è attualmente sconosciuto.
  La combinazione di pitolisant con succo di pompelmo e itraconazolo è stata valutata in volontari sani. Non è stata evidenziata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante con nessuna di queste combinazioni. Tuttavia, sulla base della biotrasformazione, si deve usare cautela nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 a causa di una diminuzione significativa della clearance e a un aumento dell'esposizione.

- Altro
  In uno studio clinico a dosi multiple, l'associazione di pitolisant con probenecid riduce l'AUC di pitolisant di circa 0,7 volte. Il meccanismo che sta alla base è sconosciuto. Un adattamento della dose durante l'associazione potrebbe eventualmente essere preso in considerazione in base alla risposta e alla tollerabilità individuali.

Medicinali di cui pitolisant può influenzare il metabolismo

- Substrati del CYP3A4 e CYP2B6
  Uno studio di induzione clinica ha evidenziato che pitolisant è un debole induttore del CYP3A (riduzione di 0,2 volte dell'esposizione a midazolam). Perciò, l'associazione di pitolisant con substrati del CYP3A4 aventi un margine terapeutico ristretto (ad es. immunosoppressori, docetaxel, inibitori della chinasi, cisapride, pimozide, alofantrina) deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4). Con altri substrati del CYP3A4, del CYP2C (ad es. repaglinide, fenitoina, warfarin), del P-gp (ad es. dabigatran, digossina) e dell'UGT (ad es. morfina, paracetamolo, irinotecan) si deve usare cautela effettuando un monitoraggio clinico della loro efficacia. Pitolisant potrebbe ridurre l'esposizione ai contraccettivi orali e deve essere utilizzato un ulteriore metodo contraccettivo affidabile (vedere paragrafo 4.6).

- Substrati dell'OTC1
  Pitolisant può essere un inibitore clinicamente rilevante dell'OTC1 sulla base di dati *in vitro* e può verificarsi un'interazione clinicamente rilevante con substrati dell'OTC1 (ad es. metformina). Sebbene la rilevanza clinica di questo effetto non sia stabilita, si consiglia cautela quando pitolisant viene somministrato con un substrato dell'OTC1 (ad es. metformina (biguanidi)) (vedere paragrafo 5.2).

- Altri
  L'associazione di pitolisant con modafinil o sodio oxibato è stata valutata in volontari sani, a dosi terapeutiche. Non è stata evidenziata alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante né con modafinil né con sodio oxibato e non è necessario alcun aggiustamento della dose quando pitolisant è co-somministrato con questi attuali trattamenti dei sintomi dell'OSA.

Pitolisant riduce l'esposizione a olanzapina di 0,3 volte.

Popolazione pediatrica
Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e almeno fino a 21 giorni dopo l'interruzione del trattamento (in base all'emivita di pitolisant e dei suoi metaboliti). Pitolisant e i suoi metaboliti possono ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali. Pertanto, se la donna sta utilizzando contraccettivi ormonali deve essere adottato un adeguato metodo contraccettivo alternativo (vedere paragrafo 4.5).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di pitolisant in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva, tra cui teratogenicità. Nei ratti, pitolisant e i suoi metaboliti hanno dimostrato di attraversare la placenta (vedere paragrafo 5.3). Pitolisant non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il possibile beneficio non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Uno studio sugli animali ha dimostrato l'escrezione di pitolisant e dei suoi metaboliti nel latte materno. Pertanto, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con pitolisant (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Studi sugli animali hanno mostrato effetti sui parametri relativi al liquido seminale, senza un impatto significativo sulla capacità riproduttiva nei maschi, e una riduzione della percentuale di feti vivi nelle femmine trattate (vedere paragrafo 5.3).

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

Pitolisant altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti con livelli di sonnolenza anormali che assumono pitolisant devono essere informati che il loro livello di vigilanza potrebbe non tornare normale. I pazienti con eccessiva sonnolenza diurna, compresi quelli che assumono pitolisant, devono essere rivalutati frequentemente per il loro grado di sonnolenza e, se del caso, consigliati di evitare di guidare o di svolgere qualsiasi altra attività potenzialmente pericolosa.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono cefalea 12,4%, insonnia (tutti i tipi) 8,9%, nausea 3,3%, ansia 2,2%, dolore addominale 2,8%, vertigine 1,7% e diarrea 1%.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state riferite con pitolisant durante gli studi clinici e sono elencate di seguito secondo la terminologia MedDRA in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; le frequenze sono definite come: 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); all'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità:

	Molto comune	**Comune**	**Non comune**
Infezioni e infestazioni			Herpes zoster, infezione virale delle vie respiratorie superiori
Patologie del sistema emolinfopoietico			Aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento del colesterolo, aumento della pressione arteriosa, aumento dei trigliceridi, aumento degli enzimi epatici, aumento delle transaminasi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Intolleranza all'alcol, aumento dell'appetito, ipoglicemia, diminuzione di peso, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		Insonnia (tutti i tipi), disturbi d'ansia, disturbi del sonno	Risveglio confuso, disturbi e anomalie da depressione, paura, irritabilità, disturbi da nervosismo, disturbo della libido, reazione di panico, sindrome da astinenza
Patologie del sistema nervoso	Cefalea		Alterazione del ritmo circadiano del sonno, capogiro, disgeusia, iperattività psicomotoria, emicrania, paralisi nel sonno, ipotonia
Patologie dell'occhio			Occhio secco, fotopsia
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine	Tinnito
Patologie cardiache			Blocco atrioventricolare di primo grado, palpitazioni, tachicardia, extrasistoli ventricolari, prolungamento dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma, aumento della frequenza cardiaca
Patologie vascolari		Ipertensione	Vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Sbadigli, tosse, dispnea notturna
Patologie gastrointestinali		Nausea/vomito, dolore e fastidio addominale, diarrea	Stipsi, bocca secca, enterocolite, alterazione del colore delle feci, disturbi gastrointestinali, alito cattivo, flatulenza, emorragia rettale, ipersecrezione salivare
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Eruzione cutanea, iperidrosi, prurito, eritema, sudore freddo, sudorazioni notturne, dermatite solare
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Fastidio agli arti, spasmi muscolari, mialgia, artralgia, tendinite
Patologie renali e urinarie			Pollachiuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Dolore e fastidio	Astenia, piressia, sete

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Cefalea e insonnia

Durante gli studi clinici per l'indicazione OSA, sono stati riportati episodi di cefalea e insonnia (12,4% e 8,9%) più frequentemente nelle donne (cefalea e insonnia) e nei pazienti anziani (insonnia). La maggior parte di queste reazioni avverse è stata da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2). Il dosaggio deve essere adattato di conseguenza.

Disturbi gastrici

Durante gli studi clinici, sono stati segnalati disturbi gastrici presumibilmente causati da iperacidità nel 3,5% dei pazienti trattati con pitolisant. Frequenze più elevate di nausea sono riportate nelle donne. Questi effetti sono stati per lo più da lievi a moderati. Se persistono, è possibile iniziare un trattamento correttivo con inibitori della pompa protonica.

Pazienti con Indice di Massa Corporea (IMC) basso/normale (<25)

Cefalea, insonnia, nausea e ansia sono stati riportati più frequentemente nei pazienti con IMC basso/normale. Il dosaggio deve essere adattato di conseguenza.

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 riportato all'indirizzo:
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

I sintomi da sovradosaggio di pitolisant possono includere cefalea, insonnia, irritabilità, nausea e dolore addominale.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, si raccomandano il ricovero ospedaliero e il monitoraggio delle funzioni vitali. Non esiste un antidoto chiaramente identificato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri farmaci per il sistema nervoso, codice ATC: N07XX11.

Meccanismo d'azione

Pitolisant è un antagonista/agonista inverso del recettore H3 dell'istamina attivo per via orale che, tramite il blocco degli auto-recettori dell'istamina, aumenta l'attività dei neuroni istaminergici del cervello, un sistema maggiore di arousal con proiezioni diffuse a tutto il cervello. Pitolisant modula anche vari sistemi di neurotrasmettitori, aumentando il rilascio nel cervello di acetilcolina, noradrenalina e dopamina.

Efficacia clinica

L'efficacia di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) è stata studiata in due studi clinici pivotali: HAROSA I e HAROSA II.

HAROSA I ha studiato l'efficacia e la sicurezza di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da sindrome da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) e trattati con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), ma che lamentavano ancora sonnolenza diurna eccessiva (EDS). È stato uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco con pitolisant verso placebo, con una fase in doppio cieco di 12 settimane. Sono stati analizzati 244 pazienti (183 trattati con pitolisant, 61 con placebo), 83% dei quali maschi, con un'età media di 53 anni e il 12% di oltre 65 anni. I pazienti presentavano eccessiva sonnolenza diurna (EDS) (punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza [ESS] maggiore o uguale a 12), erano stati sottoposti a terapia nCPAP (CPAP nasale) per un periodo minimo di 3 mesi e lamentavano ancora sonnolenza diurna eccessiva (EDS) nonostante gli sforzi fatti in precedenza per ottenere una nCPAP efficiente.

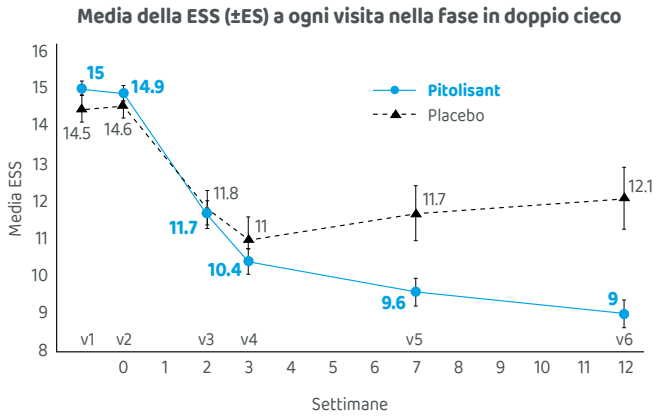
La variabile primaria di efficacia era la variazione del punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza (ESS) tra il basale e la fine del trattamento. Durante la fase in doppio cieco, la dose massima prescritta è stata di 18 mg per il 79,8% dei pazienti nel gruppo con trattamento attivo e per l'88,5% dei pazienti nel gruppo placebo. La dose massima viene raggiunta dopo una titolazione di tre settimane, iniziando con 4,5 mg.

Dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, è stato segnalato un miglioramento significativo dell'ESS con pitolisant rispetto al placebo (tabella 1).

Tabella 1: panoramica dei risultati di efficacia dopo 12 settimane nello studio HAROSA I

Parametri	Gruppo di trattamento (n)	Punteggio al basale (alla V2)	Punteggio finale (alla V6)	Variazione	Differenza rispetto al placebo IC al 95%	Valore P
ESS (DS)	Placebo (61)	14,6 (2,8)	12,1 (6,4)	-2,75	2,6 [-3,9;-1,4]	P<0,001
	Pitolisant (183)	14,9 (2,7)	9 (4,8)	-5,52		

Figura 1:
Variazioni del punteggio della Scala di Epworth per la valutazione della Sonnolenza (ESS) nello studio P09-08
Fase in doppio cieco - Popolazione ITT (N = 244)

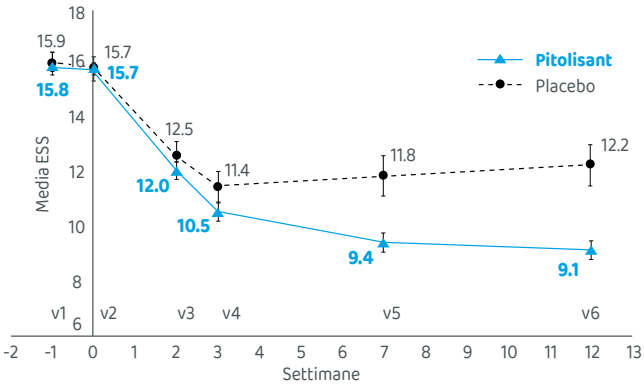


HAROSA II ha studiato l'efficacia e la sicurezza di pitolisant nel trattamento dell'eccessiva sonnolenza diurna (EDS) in pazienti affetti da sindrome da apnea ostruttiva nel sonno (OSA) che rifiutavano la terapia con pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP). È stato uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco di pitolisant verso placebo, con una fase in doppio cieco di 12 settimane seguita da una fase di estensione in aperto di 40 settimane. Sono stati analizzati 268 pazienti (201 trattati con pitolisant, 67 con placebo), 75% dei quali maschi, con un'età media di 52 anni e il 12% di oltre 65 anni. I pazienti avevano un punteggio della scala di Epworth per la valutazione della sonnolenza [ESS] maggiore o uguale a 12 e rifiutavano di essere trattati con la terapia nCPAP, pur lamentando ancora eccessiva sonnolenza diurna (EDS). La variabile primaria di efficacia era la variazione del punteggio della scala di Epworth (ESS) per la valutazione della sonnolenza tra il basale e la fine del trattamento. Durante la fase in doppio cieco, la dose massima prescritta è stata di 18 mg per l'82,5% dei pazienti nel gruppo con trattamento attivo e per l'86,6% dei pazienti nel gruppo placebo. Dopo 12 settimane di trattamento in doppio cieco, è stato segnalato un miglioramento significativo dell'ESS con pitolisant rispetto al placebo (modello ANCOVA aggiustato per ESS e BMI alla V2 e centro di studio come effetto casuale) (Tabella 2).

Tabella 2: panoramica dei risultati di efficacia dopo 12 settimane nello studio HAROSA II						
Parametri	**Gruppo di trattamento (n)**	**Punteggio al basale (alla V2)**	**Punteggio finale (alla V6)**	**Variazione**	**Differenza rispetto al placebo IC al 95%**	**Valore P**
ESS (DS)	Placebo (67)	15,7 (3,6)	12,2 (6,1)	-3,6	-2,8 [-4,0;-1,5]	P<0,001
	Pitolisant (201)	15,7 (3,1)	9,1 (4,7)	-6,3		

Figura 2: Variazioni del punteggio della Scala di Epworth per la valutazione della Sonnolenza (ESS) nello studio P09-09
Fase in doppio cieco - Popolazione ITT (N = 268)

Media della ESS (±ES) a ogni visita nella fase in doppio cieco



In un'analisi estesa i due studi HAROSA sono stati confrontati e combinati, mostrando miglioramenti significativi con pitolisant rispetto al placebo per i parametri principali (ESS, test OSleR, scala dell'astenia di Pichot e CGI).

Tabella 3: principali risultati di efficacia nell'analisi aggregata HAROSA I - HAROSA II			
	Media	**IC al 95%**	**p**
Test OSleR [1]	1,18	1,02, 1,35	P=0,022
Scala dell'astenia di Pichot [2]	-1,27	-2,30, -0,23	P=0,017
CGI [3]	-0,63	-0,84, -0,47	P<0,001
1) rapporto medio pitolisant/placebo; 2) effetto del trattamento; 3) differenza pitolisant-placebo			

Dati in aperto
I pazienti che hanno partecipato al periodo di 12 settimane in doppio cieco degli studi HAROSA I e HAROSA II hanno potuto partecipare alla fase in aperto di 40 settimane. L'obiettivo principale della fase in aperto era valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di pitolisant fino a 18 mg/die. Il mantenimento dell'effetto di pitolisant nell'EDS nei pazienti con OSA non è stato stabilito in studi condotti in cieco controllati con placebo. Nello studio HAROSA I, l'1,5% dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio durante la fase in aperto per mancanza di efficacia e il 4,0% a causa di eventi avversi. Nello studio HAROSA II, l'1,3% dei pazienti ha interrotto la partecipazione allo studio durante la fase in aperto per mancanza di efficacia e il 2,5% a causa di eventi avversi.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ozawade in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'apnea ostruttiva nel sonno (OSA) (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'esposizione a pitolisant è stata valutata in volontari sani con studi che hanno coinvolto più di 200 soggetti i quali hanno ricevuto dosi di pitolisant fino a 216 mg in un'unica somministrazione per una durata fino a 28 giorni.

Assorbimento
Pitolisant è assorbito bene e rapidamente con un picco di concentrazione plasmatica raggiunto circa tre ore dopo la somministrazione. La C_{max} e l'AUC allo stato stazionario (media geometrica, CV%) della dose terapeutica (18 mg) sono rispettivamente di 35,5 ng/mL (59,2%) e di 378 ng x h/mL (86,3%). A seguito di somministrazioni ripetute, lo stato stazionario viene raggiunto dopo 5-6 giorni di somministrazione con un conseguente aumento del livello sierico di circa 2 volte. La variabilità inter-individuale è piuttosto elevata (CV% geom pari a 59,2 e 86,3 rispettivamente per C_{max} e AUC_{0-24h}), con alcuni volontari che hanno mostrato valori anomali di alto profilo (senza problemi di tollerabilità). La farmacocinetica di pitolisant non è influenzata dalla concomitante assunzione di cibo.

Distribuzione
Pitolisant presenta un elevato legame con le proteine del siero (91,4-95,2%) e mostra approssimativamente una pari distribuzione tra globuli rossi e plasma. Pitolisant è ampiamente distribuito con un volume di distribuzione apparente di 5-10 L/kg.

Biotrasformazione
Il metabolismo di pitolisant nell'uomo è ben caratterizzato e rappresenta la principale via di eliminazione. I principali metaboliti non coniugati sono forme clivate di pitolisant che conducono ai principali metaboliti inattivi dell'acido carbossilico, tre dei quali sono più importanti, e, in misura minore, a cinque derivati idrossilati/N-ossidi in diverse posizioni, presenti nell'urina e nel siero. Combinando il contributo dell'enzima determinato *in vitro* con l'esposizione ai principali metaboliti identificati nello studio di bilancio di massa, il contributo complessivo stimato degli enzimi CYP nel metabolismo di pitolisant è del 60% per CYP2D6 e di ~ il 30% per CYP3A4/3A5 quando il fenotipo CYP2D6 è un metabolizzatore esteso. Sono stati identificati vari metaboliti coniugati, i principali dei quali (inattivi) sono due coniugati con la glicina dei metaboliti dell'acido carbossilico di pitolisant e un glucuronide di un metabolita chetonico di pitolisant monoidrossi desaturato.

Inibizione/induzione
Sui microsomi epatici, pitolisant e i suoi principali metaboliti non inibiscono in modo significativo le attività dei citocromi CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2B6, CYP2E1 o CYP3A4 e delle isoforme di uridina-difosfato glucuronosiltransferasi UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 fino alla concentrazione di 13,3 μM, un livello nettamente superiore ai livelli raggiunti con dosi terapeutiche. Pitolisant è un inibitore del CYP2D6 con potenza moderata (IC_{50}=2,6 μM). Sulla base dei dati *in vitro*, pitolisant e i suoi principali metaboliti possono indurre il CYP3A4 e il CYP2B6 a concentrazioni terapeutiche e, per estrapolazione, CYP2C, UGT e P-gp. È stato condotto uno studio clinico per valutare l'effetto di pitolisant su CYP3A4 e CYP2B6 utilizzando midazolam e bupropione come substrato modello CYP3A4 e CYP2B6, rispettivamente. Pitolisant non influenza la farmacocinetica del bupropione e di conseguenza non è un induttore del CYP2B6 o del CYP1A2 e deve essere considerato un induttore borderline/debole a concentrazioni clinicamente rilevanti. Studi *in vitro* indicano che pitolisant non è né un substrato né un inibitore della glicoproteina P umana e della proteina di resistenza del cancro al seno (BCRP). Pitolisant non è un substrato di OATP1B1, OATP1B3. Pitolisant non è un inibitore significativo di OAT1, OAT3, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 o MATE2K alla concentrazione testata. Pitolisant mostra un'inibizione superiore al 50% verso gli OCT1 (trasportatori per i cationi organici 1) a 1,33 μM, la IC_{50} estrapolata di pitolisant è 0,795 μM (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione
Pitolisant ha un'emivita plasmatica di 10-12 ore. L'eliminazione è ottenuta principalmente attraverso le urine (circa il 90%) tramite un metabolita farmacologicamente inattivo non coniugato e metaboliti coniugati con glicina e glucuronide. Una piccola frazione (2,3%) è stata ritrovata nelle feci.

Linearità/Non linearità
Una valutazione incrociata dei dati per la dose singola mostra che l'esposizione a pitolisant aumenta proporzionalmente con dosi comprese tra 18 e 216 mg di pitolisant, ma nell'intervallo di dose clinica da 4,5 a 18 mg

l'esposizione aumenta leggermente più che proporzionale alla dose.

Popolazioni particolari
È improbabile che vi siano differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di pitolisant dovute al sesso. Pitolisant non è stato studiato nella popolazione obesa con BMI >40 kg/m^2.

Anziani
In volontari sani con età compresa tra 68 e 80 anni la farmacocinetica di pitolisant non è diversa rispetto a quella dei pazienti più giovani (dai 18 ai 45 anni di età). Sopra gli 80 anni di età, la cinetica mostra una leggera variazione senza rilevanza clinica. Negli anziani sono disponibili dati limitati. Pertanto, il dosaggio deve essere adattato in base alla loro funzionalità epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione della funzionalità renale
Nei pazienti con funzionalità renale compromessa (stadi da 2 a 4 secondo la classificazione internazionale delle malattie renali croniche, cioè con clearance della creatinina compresa tra 15 e 89 mL/min), C_{max} e AUC tendevano ad aumentare di 2,5 volte (vedere paragrafo 4.2). Il meccanismo alla base di ciò è sconosciuto.

Compromissione della funzionalità epatica
Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A), l'AUC è aumentata di 1,4 volte mentre la C_{max} è rimasta invariata, rispetto ai volontari sani. Nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh B), l'AUC è aumentata di 2,4 volte, mentre la C_{max} è rimasta invariata (vedere paragrafo 4.2). La farmacocinetica di pitolisant dopo somministrazione ripetuta in pazienti con compromissione epatica non è stata ancora valutata.

Razza
Tutti gli studi sono stati condotti principalmente nella popolazione caucasica (caucasici=270; neri=38; asiatici=20; altri=3). Sulla base dei dati forniti dal richiedente, l'esposizione risulta essere simile tra le diverse razze.

Fenotipi del CYP2D6 e polimorfismo del CYP3A
L'esposizione a pitolisant era maggiore nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 dopo una singola dose e allo stato stazionario; la C_{max} e l'$AUC_{(0\text{-}tau)}$ erano circa 2,7 volte e 3,2 volte maggiori il giorno 1 e 2,1 volte e 2,4 volte il giorno 7. L'emivita sierica di pitolisant era più lunga nei metabolizzatori lenti del CYP2D6 rispetto ai metabolizzatori estensivi. Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi (normali) o ultrarapidi del CYP2D6, CYP2D6 è il principale enzima coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant, CYP3A è coinvolto in misura minore. È improbabile che i polimorfismi genetici del CYP3A4 e del CYP3A5 abbiano un effetto significativo sulla farmacocinetica di pitolisant. In questi soggetti, gli inibitori del CYP2D6 avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant, non gli inibitori del CYP3A. Nei soggetti che sono metabolizzatori ultrarapidi del CYP2D6, gli induttori del CYP3A possono portare a un'eliminazione ancora più rapida di pitolisant e ad esposizioni inferiori rispetto agli altri sottogruppi. Ciò può comportare esposizioni al di sotto delle concentrazioni terapeutiche. Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6 o sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultrarapidi del CYP2D6 e assumono induttori del CYP3A, il CYP3A è significativamente coinvolto nella biotrasformazione di pitolisant e il CYP2D6 è coinvolto in misura minore. Solo in queste condizioni, i polimorfismi genetici del CYP3A4 e 3A5 possono avere un effetto significativo sulla farmacocinetica di pitolisant. Nei soggetti che sono metabolizzatori lenti del CYP2D6, gli inibitori e gli induttori del CYP3A avranno un effetto sulla farmacocinetica di pitolisant mentre gli inibitori del CYP2D6 avranno un effetto molto minore. Nei soggetti che sono metabolizzatori intermedi, estensivi o ultrarapidi del CYP2D6 e assumono un induttore del CYP3A, un inibitore del CYP3A porterà ad una diminuzione del contributo del CYP3A al metabolismo generale. Tuttavia, l'esposizione è molto probabilmente simile a quella dei soggetti che non assumono un induttore del CYP3A. Pertanto, in questa sottopopolazione, è improbabile che l'inibizione del CYP3A influenzi la farmacocinetica di pitolisant.

5.3 Dati preclinici di sicurezza
Nei ratti, si sono verificati a T_{max} episodi convulsivi transitori e reversibili che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante in questa specie ma non nell'uomo. Nelle scimmie, ai massimi dosaggi, sono stati segnalati segni clinici transitori relativi al SNC, tra cui emesi, tremori e convulsioni. Ai massimi dosaggi, i ratti hanno presentato limitate alterazioni istopatologiche ad alcuni organi (fegato, duodeno, timo, ghiandola surrenale e polmone). Pitolisant ha bloccato il canale hERG con una IC_{50} superiore alle concentrazioni terapeutiche e ha indotto un lieve prolungamento dell'intervallo QTc nei cani. Sono stati condotti studi preclinici sulla potenziale dipendenza e sull'abuso del medicinale in topi, ratti e scimmie. Tuttavia, non è possibile trarre una conclusione definitiva sulla tollerabilità, la dipendenza e l'autosomministrazione. Pitolisant non è risultato né genotossico né cancerogeno. Un effetto teratogeno di pitolisant è stato osservato a dosi tossiche per la madre (margini di sicurezza della teratogenicità 7,3 e 2,6 rispettivamente nei ratti e nei conigli). A dosi elevate, pitolisant ha indotto anomalie nella morfologia degli spermatozoi e ne ha ridotto la motilità, senza alcun effetto significativo sugli indici di fertilità nei ratti maschi e ha diminuito la percentuale di embrioni vivi e ha aumentato la perdita post-impianto nei ratti femmina (margine di sicurezza di 2,3). Ha causato un ritardo nello sviluppo post-natale (margine di sicurezza di 2,3). Negli animali, pitolisant e i suoi metaboliti hanno dimostrato di attraversare la barriera placentare e di essere secreti nel latte materno.

Studi di tossicità giovanile
Studi di tossicità giovanile nei ratti hanno rivelato che la somministrazione di pitolisant a dosi elevate induceva mortalità correlata al dosaggio ed episodi convulsivi che possono essere attribuiti a un metabolita presente in quantità abbondante nei ratti ma non nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE
6.1 Elenco degli eccipienti
Nucleo della compressa
Cellulosa microcristallina (E 460), Crospovidone tipo A (E 1202), Talco (E 553b), Magnesio stearato, Silice colloidale anidra (E 551)

Rivestimento
Alcol polivinilico (E 1203), Titanio diossido (E 171), Macrogol 3350 (E 1521), Talco (E 553b)

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione
Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore
Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene antimanomissione, a prova di bambino, dotato di essiccante (gel di silice).
Ozawade 4,5 mg
Disponibile in confezioni contenenti 1 flacone da 30 compresse.
Ozawade 18 mg
Disponibile in confezioni contenenti 1 flacone da 30 compresse o 1 flacone da 90 compresse.
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
Bioprojet Pharma, 9, rue Rameau, 75002 Parigi, Francia
Tel: +33(0)147036633, Fax: +33(0)147036630,
e-mail: contact@bioprojet.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
AIC n. 049682014/E - EU/1/21/1546/001; AIC n. 049682026/E - EU/1/21/1546/002; AIC n. 049682038/E - EU/1/21/1546/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: 5/11/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO 5/11/2021

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu. Regime di fornitura in vigore dal 07/06/2022: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno individuati dalle regioni o di specialista neurologo (RRL). Ozawade 4,5 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 424,22 in vigore dal 07/06/2022. Ozawade 18 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 565,06 in vigore dal 07/06/2022.

OZAW2203 V1 Dep. AIFA in data 02/05/2022

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

ozawade® (Pitolisant)

Il primo istaminergico centrale che **promuove la veglia** nella sonnolenza da **OSAS**[1,2]

Per dare il buongiorno ad una giornata tutta da vivere

1. Riassunto Caratteristiche Prodotto Ozawade; **2.** Schwartz Jean-Charles, British Journal of Pharmacology (2011) 163: 713–721. DOI:10.1111/j.1476-5381.2011.01286.x.

Regime di fornitura in vigore dal 07/06/2022: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri specializzati nel trattamento dei disturbi del sonno individuati dalle regioni o di specialista neurologo (RRL)..

Ozawade 4,5 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 424,22 in vigore dal 07/06/2022
Ozawade 18 mg Classe A-PHT in vigore dal 07/06/2022. Prezzo al Pubblico euro 565,06 in vigore dal 07/06/2022
OZAW2203 V1 Dep. AIFA in data 02/05/2022

RCP **OZAWADE**

bioprojet
ITALIA