

*A cura di*  
Oriano Mecarelli

# Clinical Electroencephalography

## 2. Epilessia nell'adulto

# EPILESSIA NELL'ADULTO

ISBN 978-88-6756-580-1

© 2020 Springer Healthcare Italia S.r.l.

*Prof. Oriano Mecarelli*

Department of Human Neurosciences, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

*Excerpt from:*

**Clinical Electroencephalography - ISBN 978-3-030-04572-2 ISBN 978-3-030-04573-9 (eBook)**

Clinical Electroencephalography is partially based on the Italian volume “Manuale Teorico Pratico di Elettroencefalografia” by Oriano Mecarelli published in 2009 by Wolters Kluwer Health.

© Springer Nature Switzerland AG 2019

*Editor*

Oriano Mecarelli

Department of Human Neurosciences

Sapienza University of Rome

Rome

Italy

This Springer imprint is published by the registered company Springer Nature Switzerland AG  
The registered company address is: Gewerbstrasse 11, 6330 Cham, Switzerland

---

 **Springer Healthcare Communications**

---

Via Decembrio, 28 - 20137 Milano - [www.springerhealthcare.it](http://www.springerhealthcare.it)

Online version.

Publication not for resale. To be distributed to medical practitioners only.

Please be informed that the contents of this material may be used only if compliant with local laws and regulations.

Any product mentioned in this publication must be used in accordance with the Drug Information Sheet provided by the manufacturers.

Any use of trade names is merely intended to identify the products and does not imply any suggestions for use. The use of general descriptive names, registered names, trademarks, etc., in this publication does not imply, even in the absence of a specific statement, that such names are exempt from the relevant protective laws and regulations and therefore free for general use.

All rights reserved, including those of translation into any other language. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by means of electronic or mechanical equipment, including photocopying, recording or systems to store information without Springer Healthcare Italia's written permission. Springer Healthcare Italia is available for the recognition of copyright for any image used for which it has not been possible to obtain authorization to use.

Note from Springer Healthcare Italia: despite the great care taken in compiling and checking the content of this publication, Springer Healthcare Italia will not be deemed responsible for any use of this publication as well as for any errors, omissions or inaccuracies in the same.

This publication reflects the views and experiences of the Authors and does not necessarily reflect those of Springer Healthcare Italia S.r.l or Lusofarmaco.

Publication sponsored by *Lusofarmaco* with an unconditional grant

---

LUSITNB501179

---

# Indice

**26 Non-age-Related Focal Epilepsies**

Guido Rubboli and Elena Gardella

**28 Reflex Seizures and Reflex Epilepsies**

Salvatore Striano and Pasquale Striano

**32 Status Epilepticus in Adults**

Fabio Minicucci, Matteo Impellizzeri and Giovanna Fanelli

**Questionario di autovalutazione**

## 26.1 Introduction

The term “focal seizures” refers to seizures in which the semiology at seizure onset indicates, or is compatible with, the initial activation of a limited region of cortex of a cerebral hemisphere [1]. In 2017, the Commission for Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) has issued two position papers, the first presenting a revised operational classification of seizure types [2] and the second proposing a revised framework for the Classification of the Epilepsies, that is designed to work along with the classification of seizure types [3].

In the new proposal [2], focal seizures are optionally classified as “aware” or “impaired awareness” seizures, replacing the former labels “simple” and “complex,” respectively, for the definition of the impairment of consciousness. Importantly, the “impaired awareness” definition should be used to classify a seizure when awareness is impaired at any time during the seizure, not only at seizure onset. If awareness cannot be assessed or information are lacking, this level of classification should be omitted. The next step after the assessment of awareness is the definition of the seizure as “motor” or “non-motor” based on the evidence of motor components, or their absence, at seizure onset. Then further items for additional semiological characterization are listed [2]. Regarding secondarily generalized seizures, the proposed term is “focal to bilateral tonic-clonic seizures,” in order to restrict “generalized” to seizures of generalized onset in the context of generalized epilepsies [2]. After the classification of the seizure type, the following step should be to define the epilepsy type and,

whenever possible, the epilepsy syndrome [3]. This latter proposal applies to all ages and it has a major focus on etiology [3]. Focal epilepsies include unifocal and multifocal disorders as well as seizures involving one hemisphere. Variable seizure types can be observed including focal aware seizures, focal impaired awareness seizures, focal motor seizures, focal non-motor seizures, and focal to bilateral tonic-clonic seizures. Interictal EEG typically can be helpful to detect focal epileptiform discharges, but the diagnosis has to be clinical, complemented by EEG findings.

A new group of Combined Generalized and Focal Epilepsies is admitted, as there are patients who can present with both generalized and focal seizures. As above, the diagnosis is clinical, supported by EEG findings. Of course, ictal recordings can be very helpful, but they are not mandatory. In the interictal EEG both generalized epileptic discharges and focal abnormalities can be detected.

Dravet syndrome and Lennox-Gastaut syndrome are examples of these combined forms of epilepsies [3].

In this chapter we will illustrate the EEG features of focal epilepsies according to localization criteria, which still are among the common criteria used in clinical practice [4–6]. Therefore we will discuss the EEG features of focal epilepsies originating from the temporal, frontal, parietal, and occipital lobes, thus using essentially an anatomical classification criterion to define epileptic disorders that in some instances can be included in a syndromic framework, as, for example, for mesial temporal lobe epilepsy associated with mesial temporal sclerosis, sleep-related hypermotor epilepsy, or autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy with auditory features. This type of “anatomical” classification is based largely on the data provided by the epilepsy surgery centers and by neuroimaging techniques, in particular MRI, whose advent has extremely enhanced the possibility to identify in vivo small brain alterations of potentially epileptogenic significance. This type of classification is particularly useful when a surgical approach is considered, even though the identification of the lobe is often not sufficient,

---

G. Rubboli (✉)  
Danish Epilepsy Center, Filadelfia/University of Copenhagen,  
Dianalund, Denmark  
e-mail: [guru@filadelfia.dk](mailto:guru@filadelfia.dk)

E. Gardella  
Danish Epilepsy Center, University of Southern Denmark,  
Dianalund, Denmark



but further data (generally provided by both scalp and intracranial video-EEG recordings, by accurate morphological and functional neuroimaging studies, by a neuropsychological assessment) are necessary to define more precisely the epileptogenic area. An aspect that may limit the clinical utility of this classification criterion is the evidence that some types of seizures originate from epileptogenic networks that extend beyond the boundaries of a given lobe, such as seizures from the perirolandic region, insular seizures, or seizures from the temporal-parietal-occipital carrefour. Moreover, this type of classification defines essentially, with some exceptions (an example is mesial temporal epilepsy associated with mesial temporal sclerosis, as mentioned above), seizure types rather than syndromic entities.

In this chapter we will review the scalp EEG features of the main forms that can be classified in the four subtypes listed above, namely, temporal, frontal, parietal, and occipital epilepsies, without dealing with the intracranial EEG findings, which are beyond the scope of this chapter. We will also describe the EEG features of two other forms of focal epilepsy non-age-related such as epilepsy with gelastic seizures and Rasmussen's syndrome.

## 26.2 Temporal Lobe Epilepsy

Temporal lobe epilepsies (TLEs) include a group of epileptic conditions with focal seizures originating from temporal lobe structures, and they represent the most common form of the adult focal epilepsies. In 1964, Falconer [7] suggested that TLEs are not a single and uniform pathological entity but that there are several types of TLEs, with distinct clinical and prognostic characteristics. From the etiological point of view, we can identify (a) TLEs associated with mesial temporal sclerosis; (b) TLEs associated with structural lesions (e.g., low-grade glioneuronal tumors, astrocytomas, hamartomas, xantoastrocytomas, cavernous angiomas, vascular malformations, dysplasias, neuroepithelial dysembryoplastic tumors) that can lie in both mesial and neocortical temporal structures; and (c) cryptogenic TLE, not associated with identifiable structural abnormalities. The incidence of cryptogenic TLE is difficult to establish, because the results of the histological study on the surgical specimens obtained in patients operated for drug-resistant TLEs vary between the different centers and because the incidence of genetically transmitted TLEs has not yet been defined. In the surgical series of patients with drug-resistant TLEs, however, studies performed on histological samples have reported a negativity of the pathological study only in 2–10% of patients. Regarding focal epilepsies associated with genetic mutations, in recent years, two conditions have been identified whose ictal semiology suggests involvement of temporal structures: autosomal dominant lateral temporal epilepsy,

associated with known genetic mutations (see below), and autosomal dominant mesial temporal epilepsy, whose genetic background is still undetermined.

Although seizures originate from the mesial structures of the temporal lobe in the majority of cases, about 10% of patients with TLE have seizures arising from the lateral neocortex [8]. Therefore, based on the site of onset in the temporal lobe of the ictal discharges, two types of TLEs are recognized:

- (a) Mesial temporal lobe epilepsy (MTLE)
- (b) Lateral neocortical temporal lobe epilepsy (LNTLE)

The differential diagnosis between MTLE and LNTLE is based on anamnestic, clinical, neurophysiological, and neuroradiological data. The characteristics of the interictal and ictal EEG are not sufficient per se for distinguishing the two forms. In fact, various ictal EEG patterns have been described, but their specificity in distinguishing the mesial forms from the lateral ones remains controversial.

### 26.2.1 Mesial Temporal Lobe Epilepsy (MTLE)

The real incidence of the MTLE is not established, either because the criteria for the recognition of this form have been outlined only recently or because mainly patients with drug-resistant MTLE are extensively investigated allowing a precise diagnosis, whereas the diagnostic assessment is usually limited in MTLEs adequately controlled by drugs, and this probably reduces the diagnostic accuracy in a proportion of patients. The most common finding in drug-resistant MTLE is the sclerosis of mesial temporal lobe structures (MTS), with inclusion of the hippocampus; other structures that may be involved are the amygdala, the entorhinal cortex, and the parahippocampal gyrus. An association between MTS and prolonged febrile convulsions or other insults (traumas, infections) in childhood is reported in about 2/3 of the patients. The pathophysiological mechanisms of MTLE associated with MTS and the neuropathological consequences on seizures remain mostly unresolved [9]. Typically, when MTLE with MTS is diagnosed, a typical course of the disease can be retrospectively recognized, including early prolonged febrile seizures, a latent period, onset of focal seizures in mid-to-late childhood, auras that may initially occur in isolation, and periods of seizure remission during adolescence or early adulthood. Then the condition progresses, associating elaborated seizures, drug resistance, and cognitive, mainly memory, disorders of variable severity [10].

MTLE can be associated also with other lesions such as, for example, tumors, vascular malformations, cavernous angioma, focal cortical dysplasias, and neuroepithelial dysembryoplastic tumors, located in the mesial temporal

regions. However, there are no diagnostic criteria that can allow a reliable distinction of the MTLEs associated with the different etiologies based on the EEG features.

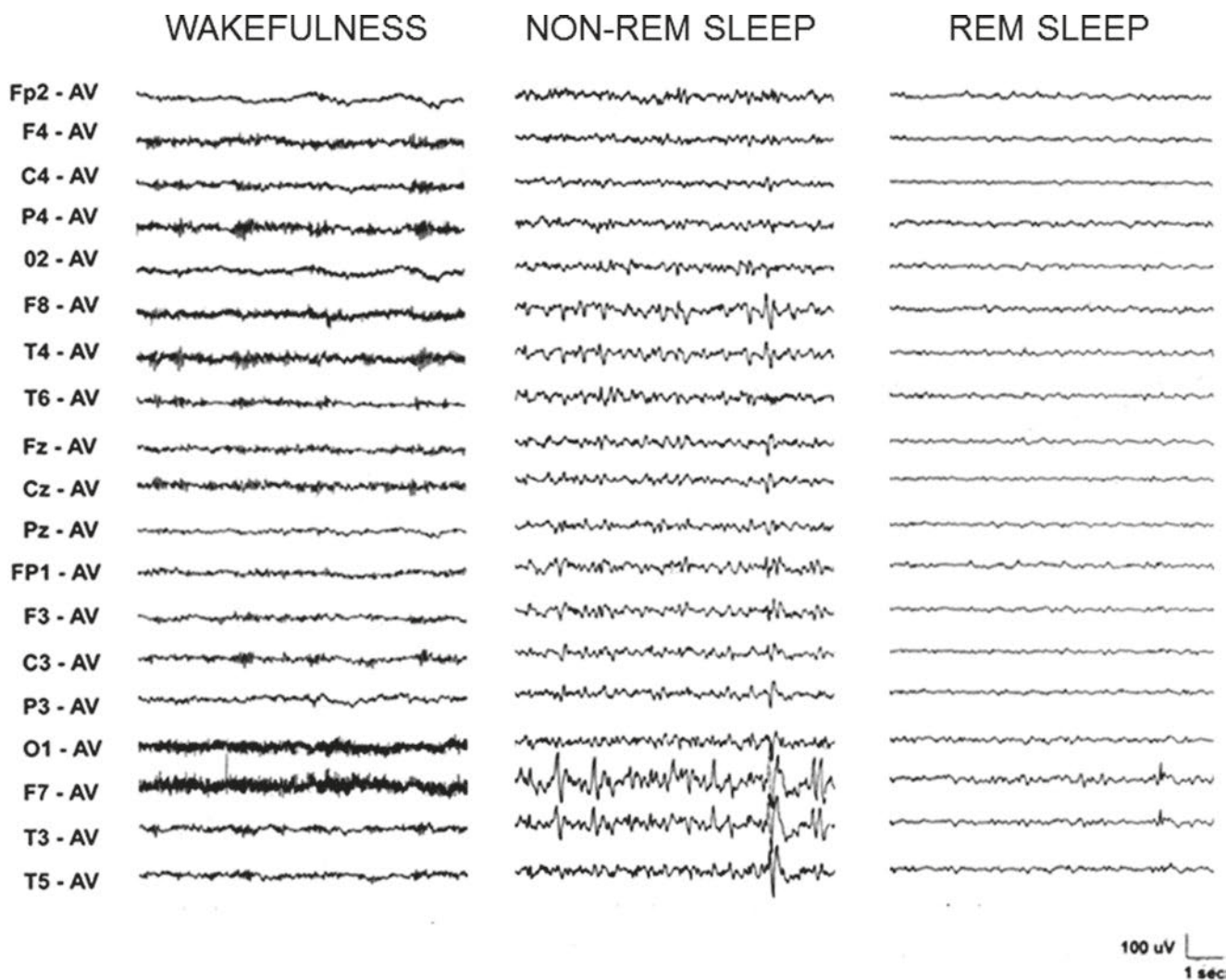
### 26.2.1.1 Interictal EEG Features

The interictal EEG may be normal or with nonspecific alterations. A recent study has reported that 47.1% of standard scalp EEG recordings were normal or had nonspecific features, though sleep deprivation improved the yield [11]. Indeed, a sufficiently prolonged waking or sleep EEG (Fig. 26.1) is likely to reveal epileptic spikes or slow spikes associated with a slow wave, more frequently in the anterior or middle temporal leads (Fig. 26.2). It is not uncommon that spikes with both topographies are observed in the same patient. Surface-negative anterior temporal spikes or sharp waves occur in more than 90% of patients [12] and usually

predict the side of seizure onset. Asynchronous epileptic abnormalities in bilateral temporal derivations have been reported in one-third of the patients in long-term EEG recordings and particularly during sleep [13]. The EEG may also demonstrate focal slowing, which can occur in the form of temporal intermittent rhythmic delta activity often ipsilateral to seizure onset.

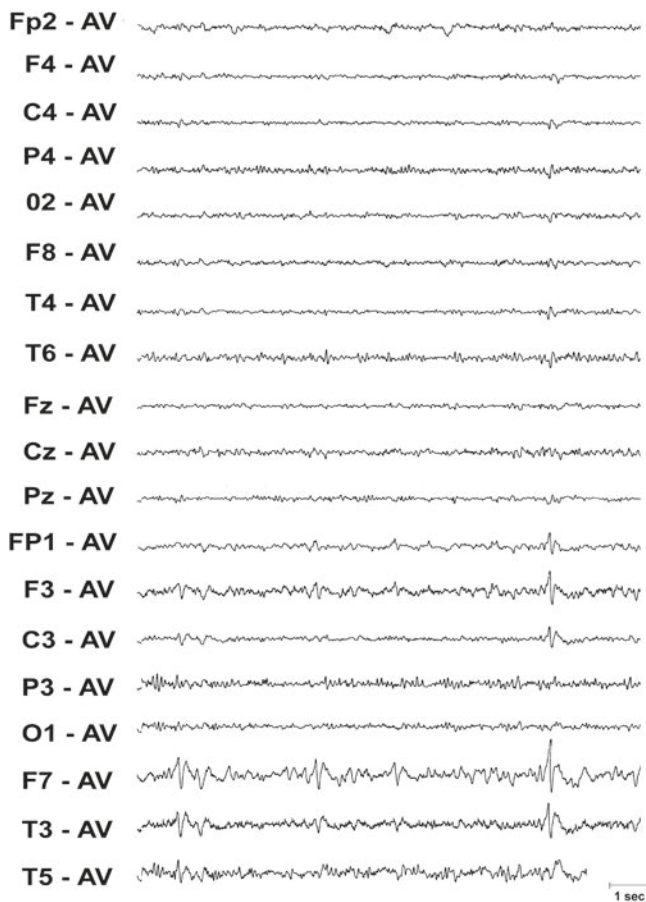
### 26.2.1.2 Ictal Clinical EEG Semiology

Ictal clinical semiology shows several features suggesting the involvement of mesial temporal lobe structures. Subjective manifestations at seizure onset, i.e., the “aura,” have been reported in up to 90% of the patients [12]. The most common and typical aura is an epigastric sensation that from the abdomen spreads up to the head; other subjective manifestations are fear, “*deja vu*,” “*jamais vu*,” and pseudoveriginous sensa-



**Fig. 26.1** Interictal EEG in a patient with left mesial temporal lobe epilepsy associated with left mesial temporal sclerosis. Left panel: the wakefulness EEG does not show abnormalities. Middle panel: during non-REM sleep, high amplitude spikes appear in the left temporal

channels, occasionally spreading to the homo- and contralateral hemisphere. Right panel: in REM sleep, the epileptic abnormalities show a lower amplitude, and they are distributed focally only on the left frontotemporal leads



**Fig. 26.2** The interictal EEG in a patient with left mesial temporal epilepsy associated with vascular malformation of the left hippocampus shows spikes followed by a slow wave in the left anterior temporal leads, with occasional spread to the ipsilateral hemisphere

tions; later in the evolution of the seizure, olfactory, gustatory, and visual hallucinations may appear. Objective phenomena are the arrest of the ongoing activities, staring, oro-alimentary automatisms (chewing, licking, swallowing, lip smacking, teeth grinding), gestural automatisms usually ipsilateral to the side of seizure onset, and elementary vocalizations. Some clinical manifestations have been particularly investigated for their possible lateralizing significance: in addition to the gestural automatisms mentioned above, an early eye-version and head turning tends to occur ipsilaterally to the ictal discharge, while the occurrence of a unilateral tonic or dystonic posture occurs to the arm contralateral to the epileptic activity. Other manifestations that can be part of the ictal semiology may be language disorders (ictal aphasia, verbalizations, language arrest), ictal vomiting, and enuresis. In the postictal phase, a language disorder suggests the involvement of the hemisphere dominant for language. A motor deficit, contralateral to the side of the ictal discharge, can be observed. However,

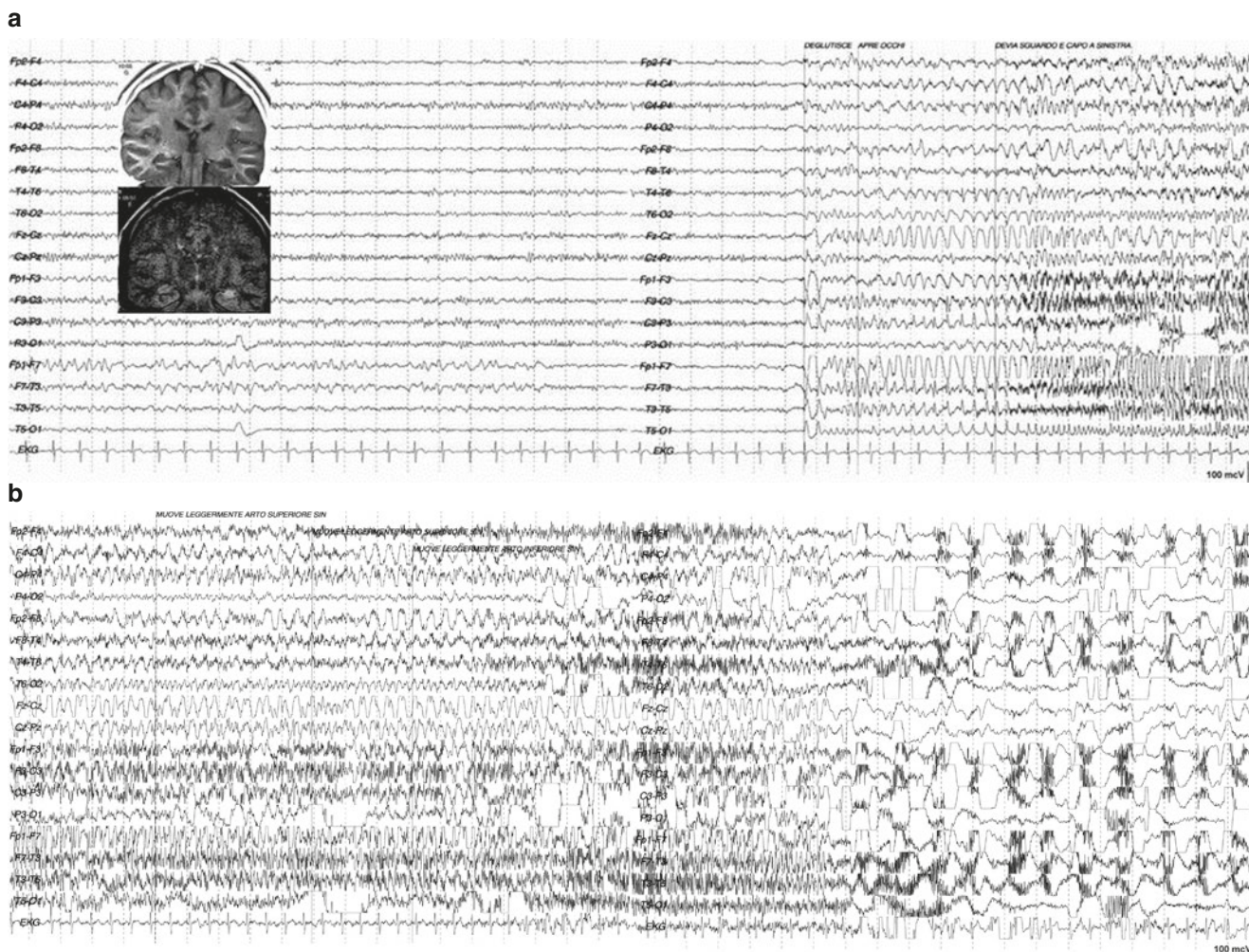
attention has to be paid in interpreting these latter signs as localizing or lateralizing for the seizure-onset zone, since they might occur also due to an ipsilateral or contralateral spread of the ictal discharge. Confusion, disorientation, and, sometimes, the persistence of automatic semifinalistic movements or oro-alimentary automatisms are common in the postictal phase.

The ictal EEG is frequently characterized by a rhythmic activity at 5–9 Hz, preceded sometimes by a brief flattening of the electrogenesis that can affect all EEG leads (as a diffuse “arrest reaction”) or focused on frontotemporal/mid-temporal leads [14]. The seizure onset can be characterized also by an abrupt arrest of the frontotemporal ictal spikes and slow-wave activity, followed by a flattening of the electrogenesis. The rhythmic activity tends to be lateralized to the side of the epileptic focus, mainly in the temporal leads, and then it spreads to the suprasylvian ipsilateral regions and possibly contralaterally (Fig. 26.3a). Frequently, the EEG tracing is partially masked by rhythmic muscular artifacts caused by chewing automatisms. In the postictal phase, a slow, theta-delta activity is common, often predominant on the side of seizure onset (Fig. 26.3b). Abnormalities of the heart rhythm, either tachycardia or bradycardia, and even asystolia, have been described during MTLE seizures [15].

### 26.2.2 Lateral Neocortical Temporal Lobe Epilepsy (LNTLE)

LNTLE is considered less common than MTLE. It is often associated with structural abnormalities in the lateral neocortex even though forms without any evidence of cortical lesions have been documented as well [16]. A genetic form of LNTLE is the autosomal dominant lateral temporal epilepsy (ADLTE) otherwise labelled as autosomal dominant partial epilepsy with auditory features (ADPEAF). The onset of ADLTE can be at any age, although more often in young adults, and it is characterized by focal seizures, with or without impairment of consciousness, with prominent auditory features or other symptoms, such as aphasia, suggesting a lateral temporal onset, that can eventually evolve to tonic-clonic seizures [17, 18]. Patients with this form of epilepsy have normal neurological and cognitive status, MRI is unremarkable, and they belong to families where one or more members show a similar phenotype with evidence of autosomal dominant transmission. Several reports have demonstrated that ADLTE is associated with leucine-rich glioma inactivated 1 (LGI1) gene mutations [19, 20]. However, a considerable proportion of families, more than 50%, does not carry any LGI1 abnormality. Recently, mutations of the





**Fig. 26.3** (a) Ictal EEG in the same patient as in Fig. 26.2. At seizure onset, an abrupt interruption of the interictal abnormalities in the left temporal derivations is followed by a flattening of the EEG activity for a few seconds. Then a rhythmic theta activity appears in the left temporal derivations, that, after slowing down for a few seconds, is followed by a recruiting rhythm of spikes that tend to spread contralaterally. In

the insert, RMN images showing a vascular malformation in the left hippocampus. (b) The evolution of seizure in (a) is shown. The ictal discharge has greater amplitude in the left hemisphere EEG channels, and then it stops abruptly to be followed by a widespread slow activity with rhythmic muscular artifacts superimposed, due to oro-alimentary automatisms

reelin (RELN) and MICAL-1 genes have been shown to cause ADTLE in a subset of patients [21–23].

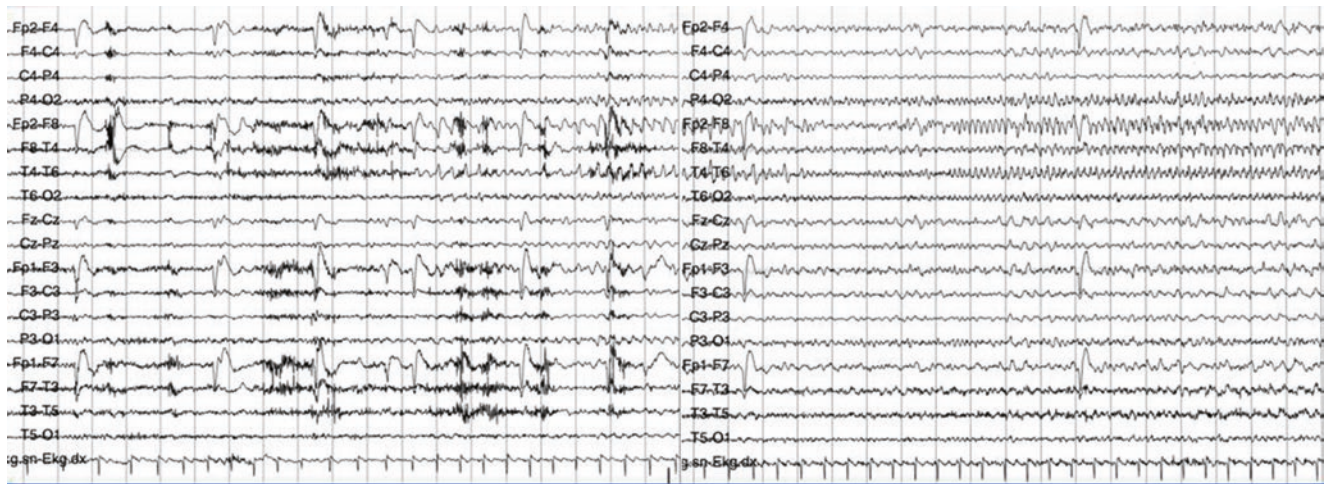
### 26.2.2.1 Interictal EEG Features

The interictal EEG shows spikes more often in the mid-temporal EEG channels, sometimes associated with slow waves. Asynchronous contralateral epileptic abnormalities occur less frequently than in the MTLE.

### 26.2.2.2 Ictal Clinical EEG Semiology

The seizure duration tends to be shorter than in MTLE. Cephalic, vertiginous, auditory, or visual auras seem to be more common than in mesial-onset seizures. The clinical onset can often be represented by staring, and then uni-

lateral gestural automatisms ipsilateral to the EEG discharge, inconstantly associated with a contralateral dystonic posture, can occur. Visual hallucinatory phenomena (e.g., macropsia, micropsia, palinopsia) occur when the epileptic activity involves the temporo-parieto-occipital and infero-temporal cortices [16]. An auditory hallucinatory-illusory semiology is the most typical auditory aura in ADTLE. The auditory sensations can be elementary such as “whistle or hissing” or more complex like “whispers, voices, or music”; in some patients, the seizures can be triggered by environmental noises. Motor manifestations, in particular clonic phenomena contralateral to the discharge and versions of the eyes and of the head, can appear during the seizure evolution.



**Fig. 26.4** Ictal EEG in a lateral neocortical temporal lobe seizure. Clinically, the patient does not report any aura, she loses consciousness suddenly, and she displays rhythmic automatic movements first of both upper limbs and then also of the lower ones. The EEG shows initially

sharp waves in the right temporal regions, which progressively accelerate until they are organized into a rhythmic discharge that tends to remain confined to the right temporal derivations

At seizure onset, the ictal EEG may show a lateralized theta/delta rhythmic activity, corresponding to the side of the focus, distributed over the temporal derivations or on all the derivations of one hemisphere. The morphology is often irregular and polymorphic; it can become more regular during seizure evolution (Fig. 26.4). An activity of rhythmic spikes preceding the theta activity has been also described. In some instances, no clear lateralization of the discharge is recognizable. During the seizure evolution, the ictal discharge, when lateralized, can remain confined to the temporal regions, or it can spread to ipsilateral fronto-central derivations. The ictal discharge is relatively shorter as compared to MTLE. Postictal slowing may be encountered in 70% of seizures; however its lateralizing significance is debated, since some studies concluded that it is less consistent than seizure onset in reflecting the site and side of seizure onset [14], in contrast, with other reports showing that a consistent postictal slowing was a very reliable lateralizing finding [12].

### 26.3 Frontal Lobe Epilepsies

Frontal lobe epilepsy (FLE) is the second most common form of focal epilepsy in adulthood [24]. Seizures originating in frontal lobe structures may display bizarre and polymorphic features (Fig. 26.5), and the differential diagnosis with other paroxysmal non-epileptic motor manifestations that can occur both in wakefulness and sleep (i.e., parasomnias) or with psychogenic seizures can be challenging.

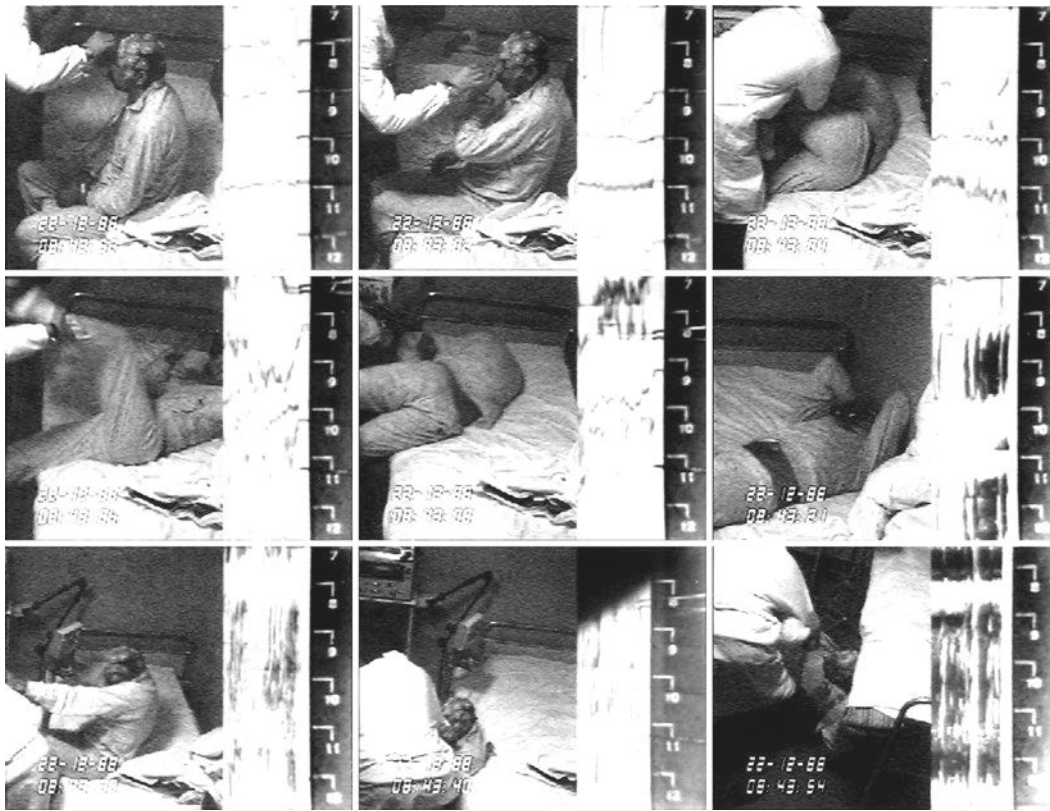
A peculiar form of frontal lobe epilepsy is the autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE), recently labelled as sleep-related hypermotor epilepsy (SHE)

[25]. SHE is related to mutations of genes encoding subunits of the neuronal acetylcholine receptor (nAChR); recently other genes (*KCNT1*, *DEPDC5*) have been shown to be associated with a SHE phenotype. SHE is characterized by sleep-related seizures with extremely variable semiological features, ranging from minimal motor phenomena (“paroxysmal arousal”) (Fig. 26.6) to asymmetric tonic motor manifestations and to prominent hyperkinetic motor behaviors (Figs. 26.5 and 26.7). The diagnosis of SHE generally requires video-EEG recordings of the seizures to document the stereotype in the same patient of the ictal semiology and possible associated EEG-polygraphic modifications [26].

Frontal lobe seizures can be distinguished in [24]:

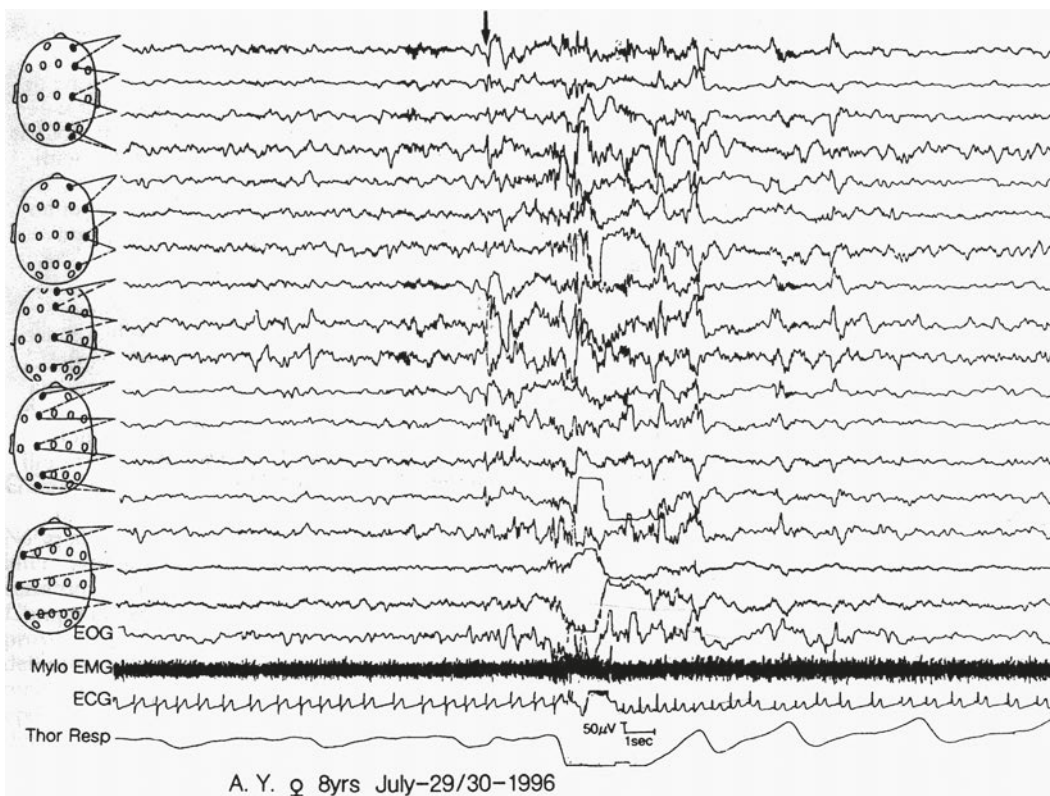
- Focal motor clonic seizures: they can be devoid of other accompanying manifestations, and, in this case, consciousness can be preserved. This seizure type is related to the involvement of the primary motor cortex.
- Asymmetric tonic seizures: these seizures arise from the involvement of the supplementary motor area (SMA). SMA seizures can feature a subjective symptomatology that includes sensory phenomena, bilateral, contralateral, or ipsilateral (such as tingling, skin numbness, “pressure,” etc.), that has led some authors to label this area as “supplementary sensorimotor area” [27]. Common motor manifestations are tonic postures with sudden onset, classically with abduction of the extended limb contralateral to the ictal discharge, and elevation of the flexed upper limb ipsilateral to the epileptic discharge; the lower limb, contralateral to the seizure focus, can be either extended, stiff, or flexed at the hip. These manifestations can be associated with vocalizations or language arrest. The seizure can end with clonic contractions in the hand or in the





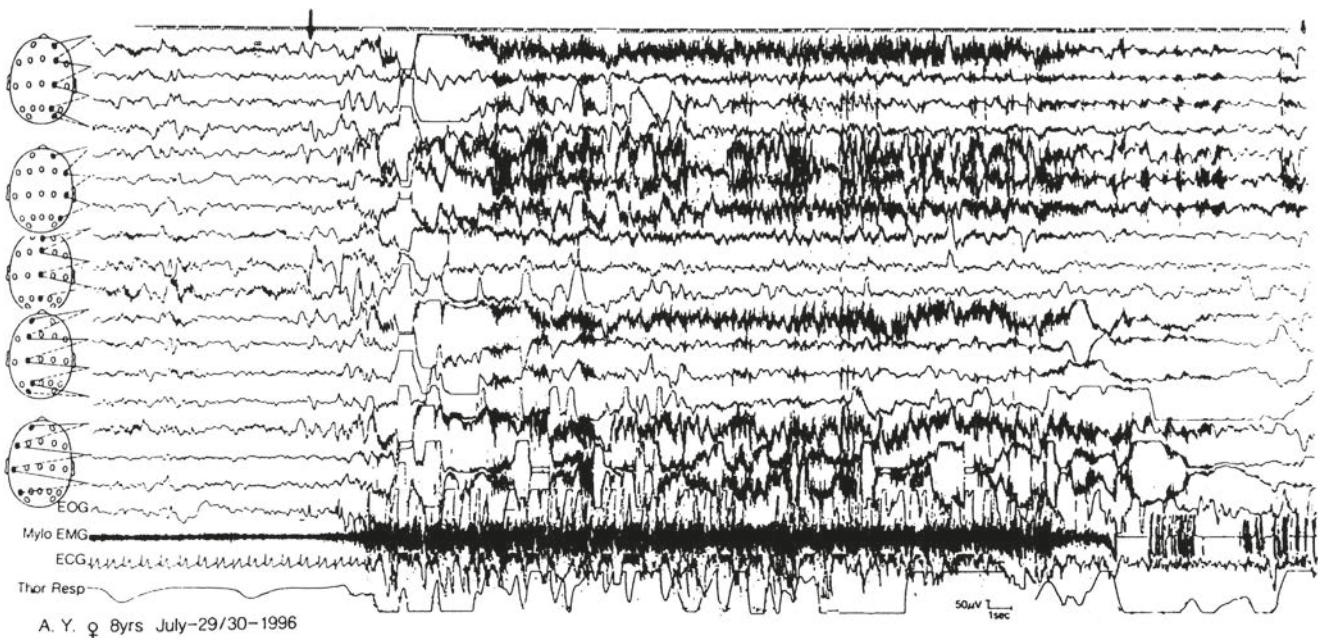
**Fig. 26.5** Frontal lobe seizure with hyperkinetic motor manifestations. The patient presents complex movements, such as grabbing of his neck; grasping of the examiner, associated with violent kicking movements;

and the tendency to pronate his body over the bed; these phenomena are associated with loud vocalizations. At the end of the seizure, the recovery is quick, without postictal confusion



**Fig. 26.6** Patient with sleep-related hypermotor epilepsy. EEG during a “paroxysmal arousal,” characterized by a sudden movement of the limbs and the head, followed by recovery of sleep. Such episodes could

occur several times per night. The EEG shows a high amplitude spike (arrow) in the anterior frontal leads, followed by low-amplitude fast activity



**Fig. 26.7** Same patient as in Fig. 26.7. Hyperkinetic motor seizure clinically characterized by sitting abruptly on the bed with a frightened expression, moaning, grasping behavior toward the persons around, uncoordinated movements of the limbs, and flexion-extension of the

trunk, with partially maintained consciousness; at the end of the seizure, the patient recovers immediately without postictal confusion. The EEG shows a sharp wave in the right frontal regions, followed by a low-amplitude fast activity, rapidly masked by artifacts

face, contralateral to the ictal discharge, or sometimes with a secondary generalization. Other not uncommon semiologies, such as the assumption of tonic or symmetrical limb postures of the limbs, athetoid-like movements of the upper limbs, and alternating motor activity of the lower limbs, can be observed. Finally, inhibitory motor phenomena (like negative myoclonia, postural lapses, and inhibitory seizures) can occur as well. The duration of SMA seizures is usually short, and they may occur in clusters either during the day or during the night. Consciousness is often preserved.

- Hyperkinetic motor seizures: they are characterized by prominent motor, often bizarre, activities, generally not associated with tonic components. The semiology of these events is peculiar, and it is considered relatively specific of seizures originating from the frontal lobe. Some data however have shown that a similar phenomenology can also be observed in seizures with temporal lobe onset and then spreading to frontal areas [28]. Hyperkinetic frontal seizures generally occur in clusters, most often during nocturnal sleep; the seizures are brief, with an abrupt onset, without postictal confusion, and they are characterized by complex, bizarre, frenetic motor automatisms (such as grasping, pedaling, kicking, uncoordinated movements of the limbs, and pelvic thrusting). Intense vocalizations and screaming can accompany the motor manifestations (Figs. 26.5 and 26.7). Despite the apparent chaotic and polymorphic

motor activity, stereotypic semiological patterns can be identified in a given patient [29]. During the evolution of the seizure, variation of ictal semiology can result from the spreading of the epileptic activity to other frontal or extra-frontal areas. A recent hypothesis has proposed that the complex motor semiology featured by frontal lobe seizures may result from the release, provoked by the cortical epileptic activity (which would act as a “trigger”), of genetically determined, archaic motor sequences organized as central patterns generators, located at a sub-cortical or spinal level [30, 31].

- Frontal “absence” seizures: the semiology of these seizures can be very similar to those of typical absences. The EEG picture is characterized by diffuse spikes-and-waves, showing various degree of asymmetry, which is related to a secondary bisynchrony mechanism (see below).
- Fronto-opercular seizures: they are characterized by profuse drooling, orofacial dyspraxia, and facial clonic twitches.

### 26.3.1 Interictal and Ictal EEG Features

Focal interictal epileptiform abnormalities or focal paroxysmal fast activity is seen in 40–60% of EEGs in patients with FLE. Discharges may be localized to the midline or appear as bifrontal or bilateral discharges. False localization of frontal lobe seizures to the temporal regions or when the focus is

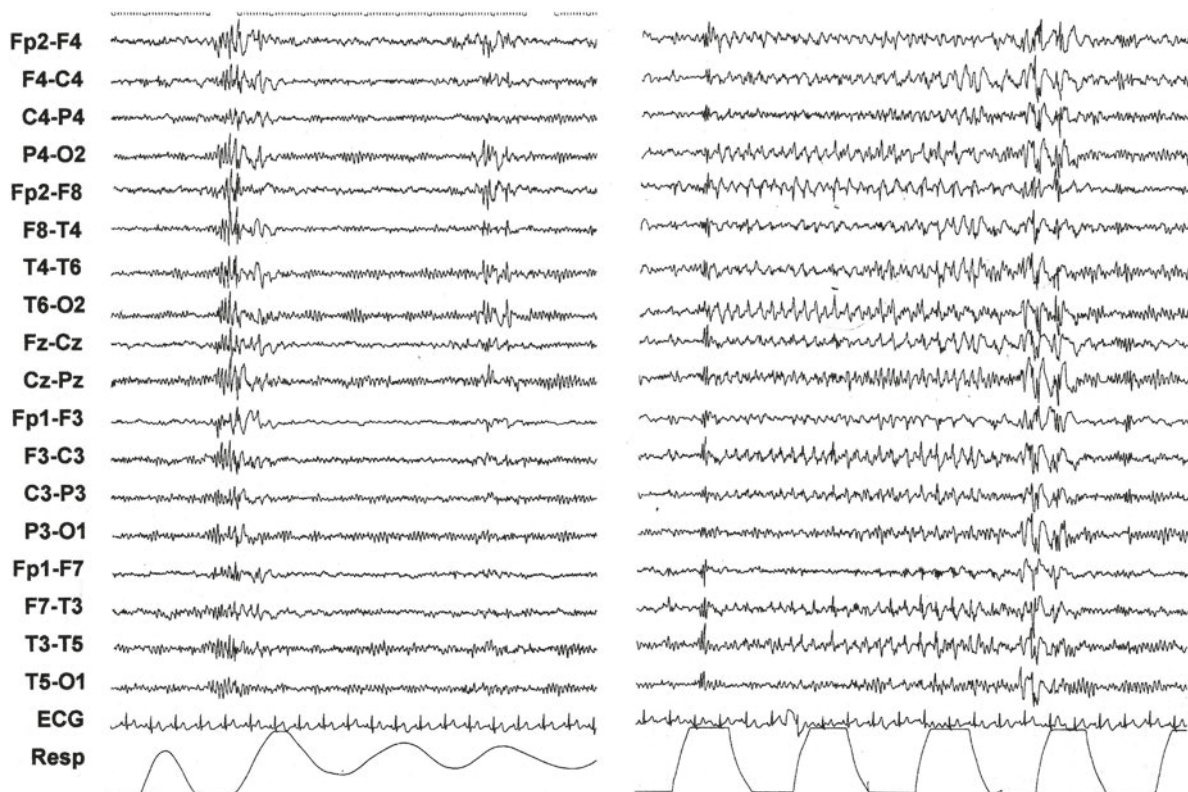


in mesial frontal cortices may also occur [32]. Focal repetitive epileptiform abnormalities highly predict lateral FLE [33]. In a study of patients with FLE and TLE, interictal rhythmic midline activity was observed in up to 48% of patients with FLE, whereas 62% of those patients lacked interictal abnormalities [34]. The analysis of the postictal EEG can provide valuable lateralizing and localizing information (such as lateralized or regional slow activity or lateralized or regional spikes) in about 40% of FLE patients [35]. In postoperative scalp EEG performed 2 months after surgery, the persistence of residual epileptic spikes during wakefulness and sleep predicted poor seizure outcome [36].

In patients with or without a structural lesion, generalized interictal epileptiform discharges can depend on a mechanism of secondary bilateral synchrony [37]. This EEG pattern is observed more frequently when the focus is in the antero-mesial regions, and it is characterized by a lead, visible in the EEG, of the epileptic activity from a focal cortical site that is followed by a bilateral, synchronous, relatively symmetrical, more or less irregular paroxysmal spike-wave activity (Fig. 26.8). The rapid bilateral

spread occurs most probably through callosal fibers. The appearance of secondary bilateral synchrony is often associated with pharmacoresistance and sometimes with a modification of the ictal semiology, with seizures that start to feature falls or tonic contractions, or occurrence during wakefulness. During sleep, a rhythm of diffuse polyspikes can be observed.

In a non negligible proportion of patients, both interictal and ictal EEGs can be uninformative or even misleading. In fact, in these instances, some authors have stated that the correct diagnosis can be reached with certainty only with invasive EEG recordings, in particular when the seizures originate in fronto-mesial or fronto-orbitary regions. On the contrary, when the seizure focus is in the convexity of the frontal lobe, the EEG can provide both localizing and lateralizing information. A focal beta activity suggesting seizure onset in the dorsolateral prefrontal cortex has been reported in about 25% of FLE patients, and it is predictive of excellent seizure outcome after surgery [38–40]. A seizure focus in the mesial frontal region can show either no interictal abnormalities or multifocal epileptiform discharges [41, 42].



**Fig. 26.8** Secondary bilateral synchronism in patients with cryptogenic drug-resistant focal epilepsy with right frontal lobe seizures. The interictal discharge shows a very brief lead in the right frontal channel,

then a rapid bilateral spread follows, and a rhythmic spike-wave activity predominant anteriorly and on the right follows (right panel)



In FLE, ictal EEG is nonlocalizing in more than 50% of patients. EEG patterns such as bilateral attenuation, bilateral theta and delta activity, and generalized epileptiform activity may be encountered without providing lateralizing information. In other instances, localization is hindered by ictal-related massive artifacts. In general, the diagnostic yield of long-term scalp EEG in patients with FLE is often limited compared to patients with TLE, in particular due to the difficulty of recording paroxysmal activity from mesial and basal cortical areas, as mentioned above. In patients submitted to surgical treatment, the absence of generalized EEG signs was associated with seizure freedom after surgery [43]; conversely generalized or nonlocalized ictal EEG patterns predicted seizure recurrence [44]. Other studies however did not confirm these findings [45], and this might depend on different sample sizes and different methodologies.

## 26.4 Occipital Lobe Epilepsies

Seizures in occipital lobe epilepsies (OLE) are characterized by both subjective and objective signs and symptoms, some of which depend on the initial involvement of the occipital lobe, while others depend on the spreading of the epileptic activity anteriorly to regions located superiorly and/or inferiorly to the Sylvian fissure or contralaterally through the splenium of the corpus callosum [46]. Elementary visual hallucinations (such as bright flashes, “spots” in the visual field, and geometric, sometimes colored, shapes), both stationary and moving, represent the most common semiological symptoms of the involvement of the primary visual cortex; if lateralized in the visual field, they are related to a contralateral epileptic activity. Unilateral or bilateral amaurosis and sensations of eye movements are also often reported. Other clinical manifestations can be an ocular deviation, both tonic and clonic, sometimes with a version of the head toward the same side. The lateralization of the ocular version can be both ipsilateral and contralateral to the epileptic activity. A forced blinking or an eyelid “flutter” at seizure onset is also consistent with an occipital onset [46]. Other signs observed in occipital seizures are vomiting combined with other vegetative symptoms.

As already mentioned, the possibilities of a propagation of the epileptic discharge to other cortical regions are relatively frequent; therefore, the appearance, during the seizure evolution, of sensory and auditory phenomena suggests the diffusion of the epileptic activity to somatosensory or auditory cortices, while motor manifestations are indicative of the activation of both lateral motor areas (such as clonic phenomena, in the case of spread to the primary motor cortex) and mesial motor areas (tonic contractions when SMA is involved); finally, the appearance of automatisms typical of anterior TLE indicates the propagation of the seizure activity to the anterior temporal lobe structures.

### 26.4.1 Interictal and Ictal EEG

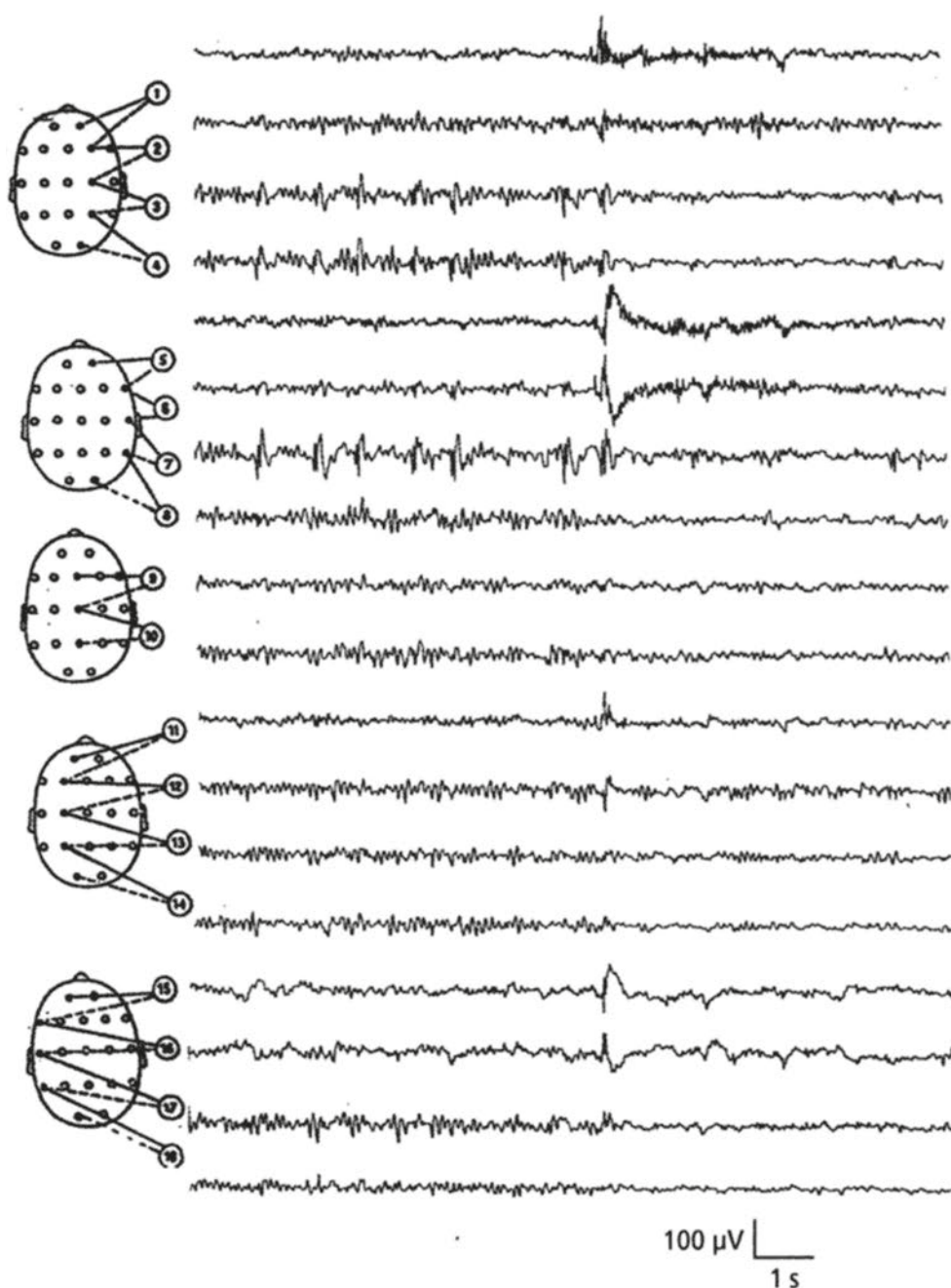
The interictal EEG can show a modification of the occipital alpha rhythm, often fragmented and with lower amplitude on the side of the focus. In OLE associated with posterior structural lesions, the posterior background activity can be frequently interrupted or replaced by slow abnormalities (e.g., in case of tumors) or fast activities (in the case of focal cortical dysplasias). In OLE, well-defined interictal epileptic discharges over the occipital EEG leads occur in less than 20% of patients. Furthermore, like other extratemporal lobe epilepsies, they may falsely localize to the temporal (especially posterior temporal) region [47]. When IED are observable, they appear as spike-wave-like complexes, sometimes with irregular morphology, in brief runs located in posterior leads, with tendency to spread anteriorly [48] (Fig. 26.9).

In the ictal EEG, it may be difficult to identify the first ictal modifications (particularly when the epileptic discharge originates from the basal or mesial structures of the occipital lobes); then, during the course of the seizure, the epileptic activity can become more evident, appearing as a low-amplitude fast activity that can evolve progressively into a well-structured rhythmic discharge (Fig. 26.10). In general, however, a well-formed ictal rhythm is localized infrequently to one occipital lobe, and some studies have reported the ictal EEG as nonlocalizing in up to 90% of patients [49], at variance with a study in patients with lesional OLE who underwent surgery, in whom ictal EEG provided a correct localization of the lesion in 13 out of 16 postsurgery seizure-free patients and in 5 out of 10 nonseizure-free patients [50]. Patients with OLE who have undergone intracranial EEG have shown a rapid propagation from the occipital lobe to the temporal lobe or even to the frontal lobe [51].

## 26.5 Parietal Lobe Epilepsies

Parietal lobe epilepsies (PLE) appear to be the least represented in surgical series; in fact, in the original report of the Montreal School, they did not exceed 5% of cases [52]. Parietal seizures are characterized by both objective and subjective manifestations. The most common subjective symptoms include paresthetic sensations (like tingling, skin numbness, itching), not always lateralized [53, 54]. Other symptoms can be disturbances of the body image, vertiginous sensations (due to the involvement of the temporal-parietal cortex), gustatory sensations (due to activation of the parietal operculum) [54], and inhibitory motor phenomena (appearing as focal atonic seizures). Ictal painful phenomena are rarely described, and they are thought to depend on the involvement of both cortico-thalamic circuits and primary and secondary sensory areas. Objective manifestations can be a language disturbance, in the case of the involvement of

**Fig. 26.9** Interictal EEG in a patient with cryptogenic occipital epilepsy with complex ictal visual hallucinatory manifestations in the left visual hemifield. The EEG shows spike- or polyspike-waves in the right posterior (temporo-parieto-occipital) quadrant, attenuated by eye opening

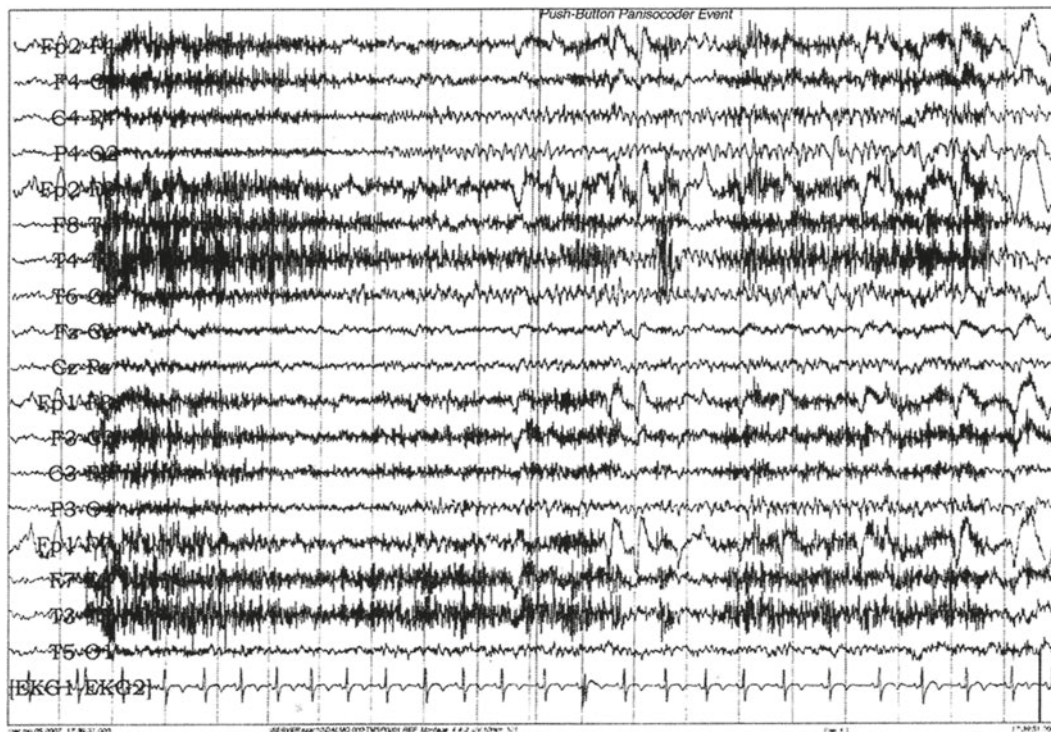


the antero-inferior parietal areas of the dominant hemisphere, or manifestations that depend on the cortical areas (frontal, temporal, occipital) in which the epileptic activity has propagated. In general, parietal seizures are followed by a brief postictal phase.

### 26.5.1 Interictal and Ictal EEG Features

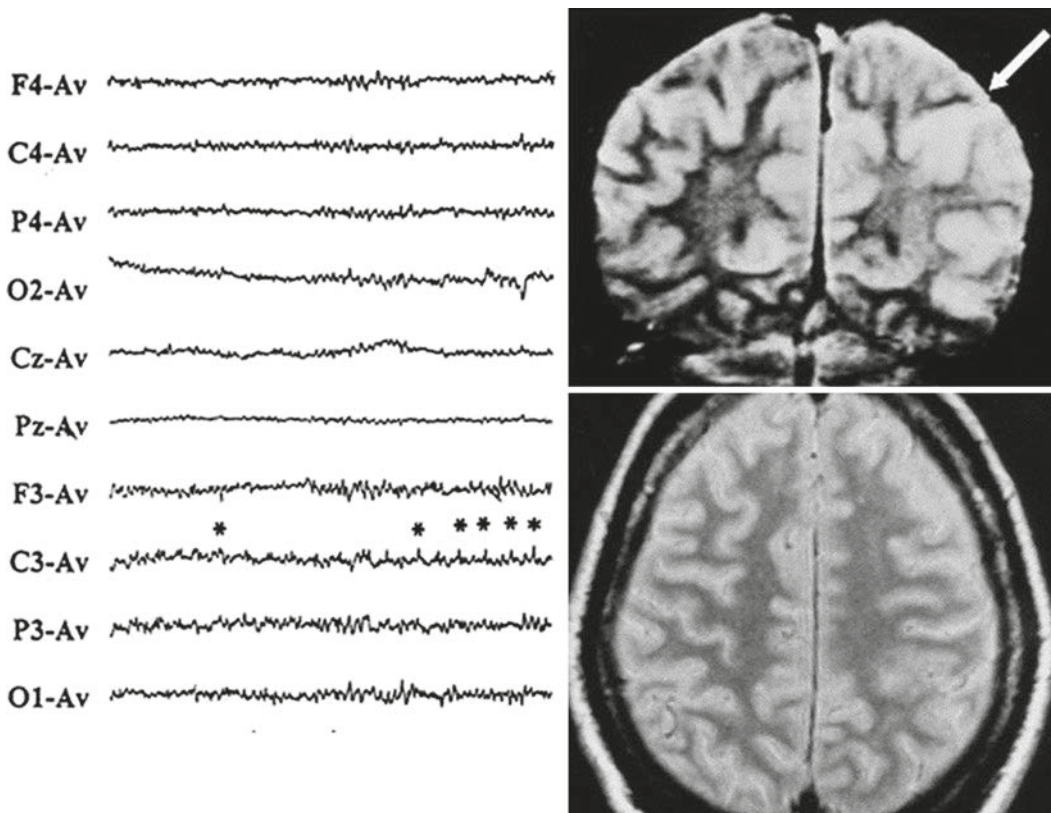
Interictal epileptiform discharges in epilepsies originating within the posterior quadrant, including the parietal lobe, may be inconsistently observed, and some reports suggest

that lateralized discharges are detected in less than 15% of cases [55]. When interictal/ictal EEGs are insufficient to determine the site of onset, correlation of the available EEG data with an eventual structural lesion demonstrated by neuroimaging methods and with ictal clinical manifestations can orient the diagnosis. When interictal epileptiform abnormalities are encountered in PLE, they are often bilateral, or they can be falsely localizing (often to the temporal region). Interictal epileptiform discharges can appear as spikes (Fig. 26.11) and/or slow waves; the morphology of the EEG abnormality can also be related to the type and extent of the underlying epileptogenic lesion. A sleep EEG can be helpful



**Fig. 26.10** Ictal EEG in a patient with right occipital epilepsy associated with right occipital dysplasia. The seizures are characterized by brief elementary visual hallucinations (“spots, luminous dots”) in the left visual hemifield, without impairment of consciousness. The EEG

shows a brief flattening in C4-P4 and P4-O2, followed by a brief discharge of low-voltage fast activity, followed by a rhythmic theta that remains confined in the right posterior derivations



**Fig. 26.11** Left panel: interictal EEG in a patient with drug-resistant focal epilepsy associated with left parietal focal cortical dysplasia. The EEG shows small amplitude spikes (asterisks) in the left central (C3)

region. Right panel: coronal (above) and axial (below) MRI images showing a focal cortical dysplasia in the left parietal cortex



to detect epileptiform abnormalities and their location; in some instances, however, sleep may favor diffusion and bilateralization of the discharge. Less than 10% of ictal EEGs can provide localizing information; in this case, the EEG at seizure onset can show a focal low-voltage discharge.

## 26.6 Epilepsy with Gelastic Seizures

Epilepsy with gelastic seizures is a type of epilepsy in which the seizures are characterized by laughter as prominent sign (from the Greek word “gelastikos”). This epilepsy type is rare (0.1–0.2% of epilepsies in childhood), and it is slightly preponderant in males. Epilepsy onset can be at any age but most commonly occurs in the first 3–4 years of age. The seizures usually start with laughter, generally described as “empty,” not amused, without emotional content; laughter appears suddenly, without any triggering factor. Patients may sometimes report a premonitory sensation, difficult to describe. Laughter is of short duration (less than 1 min), and it is followed by impairment of consciousness, lateral movements of the head or eyes, and gestural and sometimes orolimentary automatisms (such as lip smacking). The duration of the seizures can vary from a few seconds to a few minutes. Patients, especially those in pediatric age, may present other types of ictal phenomena such as abrupt atonic phenomena (appearing as “drop attacks”) or clear convulsive manifestations. Such manifestations may also occur independently from gelastic seizures, as an additional seizure type [56].

From the pathophysiological point of view, gelastic seizures are related to the involvement of the hypothalamic structures, the temporal regions, or the frontal areas. Hypothalamic tumors, usually a hamartoma or an astrocytoma, both of which are slow-growing lesions, are relatively common causes of gelastic epilepsy. The association “epilepsy with gelastic seizures with hypothalamic hamartoma” is often characterized by the occurrence of precocious puberty (generally before the age of 10 years). In adolescence, learning and behavioral disorders may also appear, and they may worsen during the course of the disease [56, 57].

A correct diagnosis requires an accurate description of the episodes that excludes also that sudden and inappropriate laughter is not due to behavioral or emotional disorder problems. Video-EEG recording of the seizures can be extremely useful for the recognition of this condition.

EEG may show focal or generalized abnormalities such as spikes, sharp waves, or slow spike-waves [57]. Brain MRI is crucial to detect small lesions, especially when they are located in the hypothalamus.

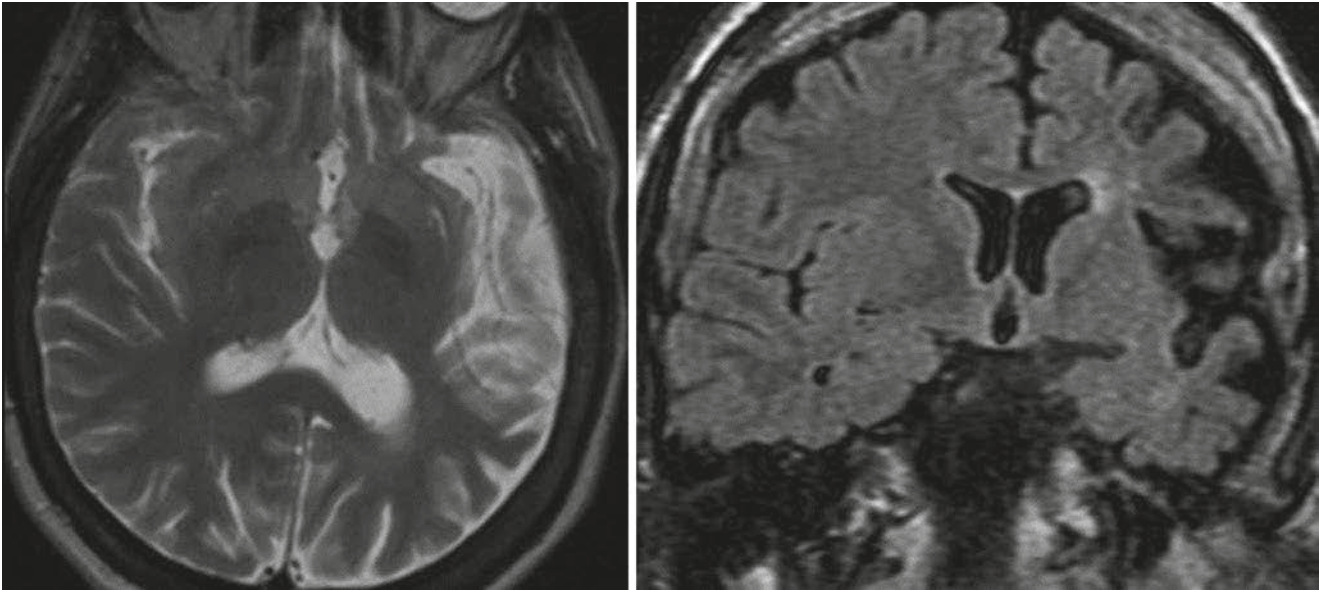
Epilepsy with gelastic seizures can be refractory to anti-epileptic drugs. A surgical or radiotherapeutic approach can

be considered in cases with a hypothalamic lesion. The treatment of precocious puberty is carried out by hormonal therapy. Behavioral or learning disorders show poor response to medical therapy, whereas improvement after surgical or radiotherapy treatment of hypothalamic hamartoma can be observed. In general, a surgical treatment of the hypothalamic lesion is associated, both in children and adults, with the best prognosis for the seizures and for the cognitive-behavioral disorders.

## 26.7 Rasmussen’s Syndrome

Rasmussen’s syndrome is a rare disease (one to two cases per million) that is caused by a progressive inflammatory process that begins in a circumscribed area of the cerebral cortex and then spreads to neighboring areas of the same hemisphere and eventually, during the evolution, contralaterally [58]. As a consequence of the inflammatory process, a progressive neuronal depletion associated with gliosis occurs, which clinically results in the appearance of neurological deficits. Although Rasmussen’s syndrome is diagnosed in children before 10 years of age, cases with onset in juvenile or adult age have also been reported [58]. The clinical manifestations are related to the cortical areas that are affected by the inflammatory process. During the evolution of the disease, the neuroinflammatory pathology progressively extends to other cortical areas worsening the neurological picture. A typical evolution is the progression of the inflammation to involve a whole hemisphere (Fig. 26.12), although the speed of progression may differ from patient to patient, varying from a few weeks or months to several years. The slower modality of progression seems to affect adolescents or adults [59]. Typical clinical manifestations are [58, 59]:

- Epilepsy: generally epileptic seizures are the first manifestation of the disease. Focal motor seizures are observed when the motor cortex is affected, and the ictal motor manifestations can occur (sub)continuously, resulting in *epilepsia partialis continua*. In case of involvement of the temporal lobe, the patient can present with temporal lobe seizures with impairment of consciousness. The epileptic discharge can also spread homo- and contralaterally, evolving eventually to a secondary generalization. With the progression of the disease, seizures become more frequent, more intense, and less responsive to antiepileptic treatment.
- Neurological deficits. The most frequent are (a) hemiparesis with possible sensory deficits, in case of involvement of the motor cortex and of the adjacent somatosensory cortex; (b) hemianopia when the visual areas of one hemisphere are affected; (c) language disorders resulting from



**Fig. 26.12** Brain MRI in a patient with Rasmussen's syndrome showing a marked atrophy of the left hemisphere

the involvement of language areas; and (d) memory disorders and cognitive impairment.

From the pathophysiological point of view, an autoimmune process underlies Rasmussen's syndrome, although in most cases it is not possible to identify the agent or the event that has triggered the abnormal immune response.

The EEG picture can vary accordingly to the stage of the disease. In general, an asymmetry of electrogenesis with slowing or irregularity of the background activity in the affected side is observed. Initially the epileptiform interictal abnormalities are focal, and then, during the course of the disease, they tend to spread to both hemispheres (Fig. 26.13). With the evolution of the clinical picture, multifocal epileptiform activities located in the same hemisphere, and, sometimes, bisynchronous paroxysmal discharges appear. In the advanced stages of Rasmussen's syndrome, the ictal EEG can show a unilateral localization, although with multifocal onset.

Neuroimaging studies can provide essential elements for diagnosis. In particular, brain MRI can demonstrate the progression of brain damage, toward a marked brain hemiatrophy.

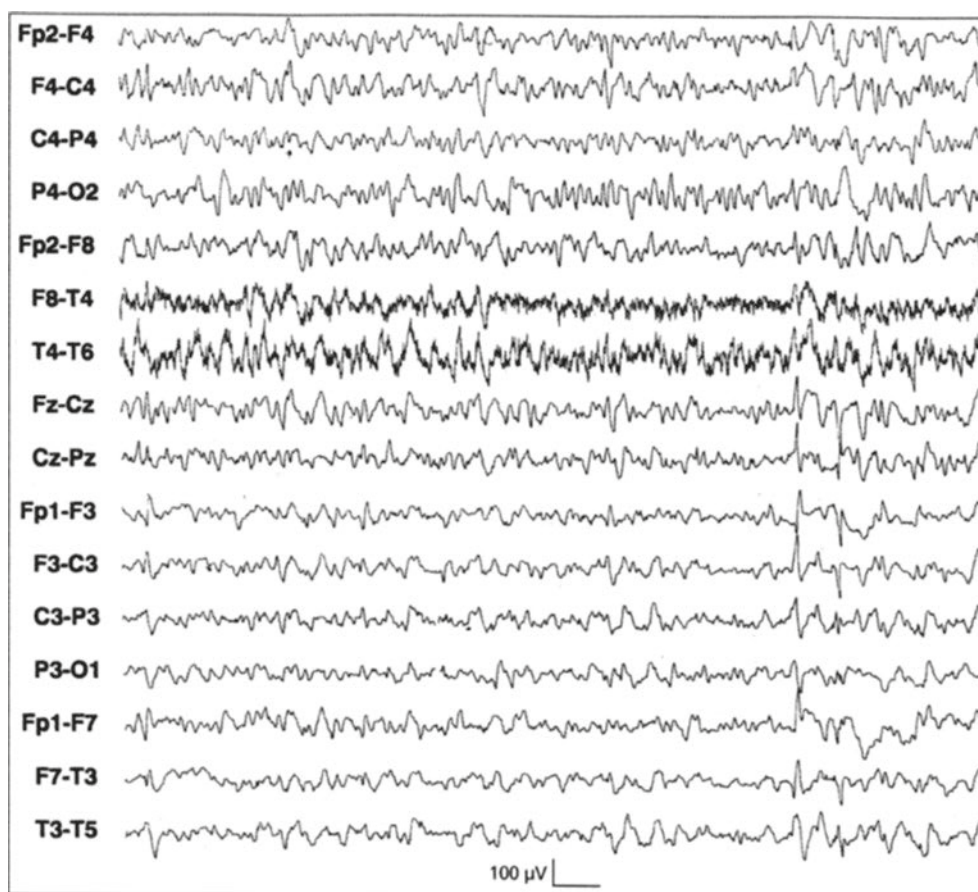
The treatment aims to contrast the ongoing autoimmune process, by using steroids, immunosuppressants, immunoglobulins, and plasmapheresis, sometimes in association and for long periods of time. Generally an early treatment achieves better results; however, considering the potential side effects of these treatments, careful monitoring is necessary, particularly in the pediatric age. Unfortunately, antiepileptic therapy, often with multiple drugs in combination, is

not able to control seizures completely. The surgical removal or disconnection of extensive cortical areas and sometimes of an entire hemisphere can be an alternative treatment option that can lead to better seizure control and that can stop the progression of the disease. The extension of the surgical exeresis depends on the duration, on the rapidity of the evolution and extension of the brain damage, on the age of the patient, and on the neurological status.

## 26.8 Conclusions

In this chapter we have outlined the main clinical and EEG features of focal epilepsies classified according to localization criteria. Indeed, a standard scalp EEG is still the most useful and easily available test when evaluating focal epilepsies, either for the diagnosis or for the management of the patient in the follow-up. When standard EEG recordings with activation methods are unrevealing, the employment of additional methods of EEG recordings, such as sleep EEG, can enhance its capability of capturing an abnormality, or when the clinico-EEG correlations are necessary, long-term video-EEG can provide essential information for the diagnosis, for classification purposes, and eventually for treatment decisions, in particular when the surgical treatment is an option. More sophisticated methods for EEG recording and analysis, such as source localization and high-density EEG, complemented with multimodal imaging methods, have renewed the interest in EEG, and they will further expand the amount of information on the functioning of the brain that this "old" technique can offer to us.

**Fig. 26.13** Same patient as in Fig. 26.12. The interictal EEG shows a generalized slowing of the background activity with abundant irregular theta-delta abnormalities intermixed, clearly predominant in the left hemisphere where occasional high amplitude spikes are observed. Time scale: 1 s



## References

- Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari CA, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212–8.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
- Michelucci R., Rubboli G., Tinuper P. L'EEG nelle epilessie. Atlante interattivo. Lega Italiana Contro l'Epilessia. QBGroup; 2007.
- Tatum WO, Rubboli G, Kaplan PW, Mirsatari SM, Radhakrishnan K, Gloss D, et al. Clinical utility of EEG in diagnosing and monitoring epilepsy in adults. *Clin Neurophysiol*. 2018;129:1056–82.
- Williamson PD, Engel J. Anatomic classification of focal epilepsies. In: Engel J, Redley TA, editors. *Epilepsy. A comprehensive textbook*. 2nd ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; Lippincott, Williams & Wilkins; 2008. p. 2465–77.
- Falconer MA, Serafetinides EA, Corsellis JA. Etiology and pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1964;10:233–48.
- Schramm J, Kral T, Grunwald T, Blumcke I. Surgical treatment for neocortical temporal lobe epilepsy: clinical and surgical aspects and seizure outcome. *J Neurosurg*. 2001;94:33–42.
- Hamelin S, Depaulis A. Revisiting hippocampal sclerosis in mesial temporal lobe epilepsy according to the “two-hit” hypothesis. *Rev Neurol (Paris)*. 2015;171(3):227–35.
- Baulac M. MTLTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Rev Neurol*. 2015;171:259–66.
- Dericioglu N, Colpak AI, Ciger A, Saygi S. The yield of preoperative sequential routine scalp EEGs in patients who underwent anterior temporal lobectomy for mesial temporal sclerosis. *Clin EEG Neurosci*. 2010;41:166–9.
- Williamson P, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. *Ann Neurol*. 1993;34:781–7.
- Tatum WO. Mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol*. 2012;29:356–65.
- Ebersole JS, Pacia S. Localization of temporal lobe foci by ictal EEG patterns. *Epilepsia*. 1996;37:386–99.
- Rubboli G, Bisulli F, Michelucci R, et al. Sudden falls due to seizure-induced cardiac asystole in drug-resistant focal epilepsy. *Neurology*. 2008;70:1933–5.
- Wieser HG. Semiology of neocortical temporal lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Gazzaniga MS, editors. *Neocortical epilepsies, Advances in neurology*, vol. 84. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 201–14.
- Michelucci R, Poza JJ, Sofia V, de Feo MR, Binelli S, Bisulli F. Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: clinical spectrum, new epitempin mutations, and genetic heterogeneity in seven European families. *Epilepsia*. 2003;44:1289–97.



18. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet.* 1995;10:56–60.
19. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet.* 2002;30:335–41.
20. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Sáenz A, Poza JJ, Galán J, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1119–28.
21. Dazzo E, Fanciulli M, Seriola E, Minervini G, Pulitano P, Binelli S, et al. Heterozygous reelin mutations cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2015;96:992–1000.
22. Dazzo E, Rehberg K, Michelucci R, Passarelli D, Boniver C, Vianello Dri V, et al. Mutations in MICAL-1 cause autosomal-dominant lateral temporal epilepsy. *Ann Neurol.* 2018;83:483–93.
23. Michelucci R, Pulitano P, Di Bonaventura C, Binelli S, Luisi C, Pasini E, et al. The clinical phenotype of autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy related to reelin mutations. *Epilepsy Behav.* 2017;68:103–7.
24. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RS, Mattson RH. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol.* 1985;18:497–504.
25. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, Hesdorffer D, Kahane P, Nobili L, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology.* 2016;86:1834–42.
26. Provini F, Plazzi G, Tinuper P, Vandi S, Lugaresi E, Montagna P. Nocturnal frontal lobe epilepsy. A clinical and polygraphic overview of 100 consecutive cases. *Brain.* 1999;122:1017–31.
27. Luders HO. Supplementary sensorimotor area. Philadelphia: Lippincott Raven; 1996.
28. Nobili L, Cossu M, Mai R, et al. Sleep-related hyperkinetic seizures of temporal lobe origin. *Neurology.* 2004;62(3):482–5.
29. Gardella E, Rubboli G, Tassinari CA. Ictal grasping: prevalence and characteristics in seizures with different semiology. *Epilepsia.* 2006;47(Suppl 5):59–63.
30. Tassinari CA, Rubboli G, Gardella E, et al. Central pattern generators for a common semiology in fronto-limbic seizures and in parasomnias. A neuroethologic approach. *Neurol Sci.* 2005;26(Suppl 3):s225–32.
31. Tassinari CA, Cantalupo G, Högl B, Cortelli P, Tassi L, Francione S, et al. Neuroethologic approach to frontolimbic epileptic seizures and parasomnias: the same central pattern generators for the same behaviours. *Rev Neurol.* 2009;165:762–8.
32. Verma A, Radtke R. EEG of partial seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006;23:333–9.
33. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* 2001;57:2022–8.
34. Belezza P, Bilgin O, Noachtar S. Interictal rhythmical midline theta differentiates frontal from temporal lobe epilepsies. *Epilepsia.* 2009;50:550–5.
35. Whitehead K, Gollwitzer S, Millward H, Wehner T, Scott C, Diehl B. The additional lateralizing and localizing value of the postictal EEG in frontal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:1774–80.
36. Di Gennaro G, De Risi M, Quarato PP, Sparano A, Mascia A, Grammaldo LG, et al. Prognostic significance of serial postoperative EEG in extratemporal lobe epilepsy surgery. *Clin Neurophysiol.* 2012;123:2346–51.
37. Blume WT, Pillay N. Electrographic and clinical correlates of secondary bilateral synchrony. *Epilepsia.* 1985;26:636–41.
38. Liava A, Francione S, Tassi L, Lo Russo G, Cossu M, Mai R, et al. Individually tailored extratemporal epilepsy surgery in children: anatomico-electro-clinical features and outcome predictors in a population of 53 cases. *Epilepsy Behav.* 2012;25:68–80.
39. Worrell GA, So EL, Kazemi J, O'Brien TJ, Mosewich RK, Cascino GD, et al. Focal ictal beta discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia.* 2002;43:277–82.
40. Zakaria T, Noe K, So E, Cascino GD, Wetjen N, Van Gompel JJ, et al. Scalp and intracranial EEG in medically intractable extratemporal epilepsy with normal MRI. *ISRN Neurol.* 2012; <https://doi.org/10.5402/2012/942849>.
41. Bautista RE, Spencer DD, Spencer SS. EEG findings in frontal lobe epilepsies. *Neurology.* 1998;50:1765–71.
42. Vadlamudi L, So EL, Worrell GA, Mosewich RK, Cascino GD, Meyer FB, et al. Factors underlying scalp-EEG interictal epileptiform discharges in intractable frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2004;6:89–95.
43. Janszky J, Jokeit H, Schulz R, Hoppe M, Ebner A. EEG predicts surgical outcome in lesional frontal lobe epilepsy. *Neurology.* 2000;54:1470–6.
44. Jeha LE, Najm I, Bingaman W, Dinner D, Widdess-Walsh P, Luders H. Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain.* 2007;130:574–84.
45. Ferrier CH, Engelsman J, Alarcon G, Binnie CD, Polkey CE. Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:350–6.
46. Blume WT, Wiebe S. Occipital lobe epilepsies. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Cazzaniga MS, editors. *Neocortical epilepsies, Advances in neurology, vol. 84.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 173–87.
47. Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, et al. Early seizure propagation from the occipital lobe to medial temporal structures and its surgical implication. *Epileptic Disord.* 2008a;10:260–5.
48. Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, seizure spread patterns, and results of surgery. *Ann Neurol.* 1992;31:3–13.
49. Lee SK, Kim JY, Hong KS, Nam HW, Park SH, Chung CK. The clinical usefulness of ictal surface EEG in neocortical epilepsy. *Epilepsia.* 2000;41:1450–5.
50. Kun Lee S, Young Lee S, Kim DW, Soo Lee D, Chung CK. Occipital lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcome, and role of diagnostic modalities. *Epilepsia.* 2005;46:688–95.
51. Usui N, Mihara T, Baba K, Matsuda K, Tottori T, Umeoka S, et al. Posterior cortex epilepsy secondary to ulegyria: is it a surgically remediable syndrome? *Epilepsia.* 2008b;49:1998–2007.
52. Rasmussen T. Cortical resection in the treatment of focal epilepsy. In: Purpura DP, Penry JK, Walter RD, editors. *Neurosurgical management of the epilepsies.* New York: Raven Press; 1975. p. 139–54.
53. Siegel AM, Williamson PD. Parietal lobe epilepsy. In: Williamson PD, Siegel AM, Roberts DW, Thadani VM, Cazzaniga MS, editors. *Neocortical epilepsies, Advances in neurology, vol. 84.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
54. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia.* 1993;34:493–521.
55. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LF. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain.* 1995;118:607–27.
56. Striano S, Striano P, Sarappa P, Boccella C. The clinical spectrum and natural history of gelastic epilepsy-hypothalamic hamartoma syndrome. *Seizure.* 2005 Jun;14(4):232.
57. Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hypothalamic hamartoma: clinical and EEG features. *Semin Pediatr Neurol.* 2007;14(2):60–4.
58. Dubeau F, Andermann F, Wiendl H, Amit B-O. Rasmussen's encephalitis (chronic focal encephalitis). In: Engel J, Pedley T, editors. *Epilepsy: a comprehensive textbook.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008. p. 2439–53.
59. Hart Y, Andermann F. Rasmussen's syndrome. In: Roger J, et al., editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th ed. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 537–54.

## 28.1 Introduction to Reflex Seizures and Reflex Epilepsies

Reflex seizures represent the 4–7% of all epileptic seizures. Most of these are visually induced seizures (about 1/4000 of the population and about 5% of people with epileptic seizures, with higher prevalence in females and in the adolescence. However, rate widely differs among studies, between 1 and 10%). The multiplication of artificial light stimulations in the modern environment has greatly increased the possibility of clinical expression of this phenomenon [1].

Provoked epilepsy is defined as an epilepsy in which a specific systemic or environmental factor is the predominant cause of the seizures and in which there are no gross causative neuroanatomic or neuropathologic changes. Some “provoked epilepsies” will have a genetic basis and some an acquired basis, but in many no inherent cause can be identified. The reflex epilepsies are included in this category (which are usually genetic) as well as the epilepsies with a marked seizure precipitant. The most part of RS have been already described in the pre-EEG era and are traditionally identified on the basis of the provoking stimulus [2–6] (Table 28.1).

RS can be either generalized or focal, with or without impairment of consciousness, and may be genetically inherited or acquired, idiopathic, cryptogenic, or supported by a brain lesion. Therefore, with reference to the classifications of the epileptic syndromes of the International League

**Table 28.1** List of reflex epileptic seizures

<i>1. Induced by simple stimuli</i>
1.1 Visual-induced epilepsy
1.1.1 Photosensitive epilepsy
1.1.2 Television-induced epilepsy
1.1.3 Pattern-induced epilepsy
1.1.4 Video game-induced epilepsy
1.1.5 On closing the eyes epilepsy
1.1.6 Visual exploratory epilepsy
1.1.7 Scotosensitive epilepsy
1.2 Somatosensory evoked epilepsy
1.2.1 Movement-induced epilepsy
1.2.2 Startle-induced epilepsy
1.2.3 Toothbrushing epilepsy
1.2.4 Amputees' epilepsy
1.2.5 Auricular epilepsy
1.2.6 Rubbing epilepsy
<i>2. Induced by complex stimuli</i>
2.1.1 Eating epilepsy
2.1.2 Hot water epilepsy
2.1.3 Water-immersion epilepsy
<i>3. Induced by higher cerebral functions</i>
3.1 Language-induced epilepsy
3.1.1 Reading epilepsy
3.1.2 Writing (graphogenic) epilepsy
3.1.3 Speaking-induced epilepsy
3.2 Musicogenic epilepsy
3.2.1 Voice-induced epilepsy
3.2.2 Music-playing epilepsy
3.2.3 Singing epilepsy
3.2.4 Telephone-induced epilepsy
3.3. Epilepsia arithmetices
3.3.1 Game-induced epilepsy
3.3.2 Decision-making epilepsy
3.3.3 Thinking epilepsy
3.3.4 Praxis-induced epilepsy
3.4 Lies-induced epilepsy (“Pinocchio” syndrome)
<i>4. With self-induced seizures</i>
4.1 Photosensitive epilepsy with self-induced seizures
4.1.1 Sunflower epilepsy

From Striano and Striano (2009)

S. Striano  
Department of Neurological Sciences, Epilepsy Centre, Federico II University, Naples, Italy

P. Striano (✉)  
Pediatric Neurology and Muscular Diseases Unit, Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health, “G. Gaslini” Institute, University of Genoa, Genoa, Italy

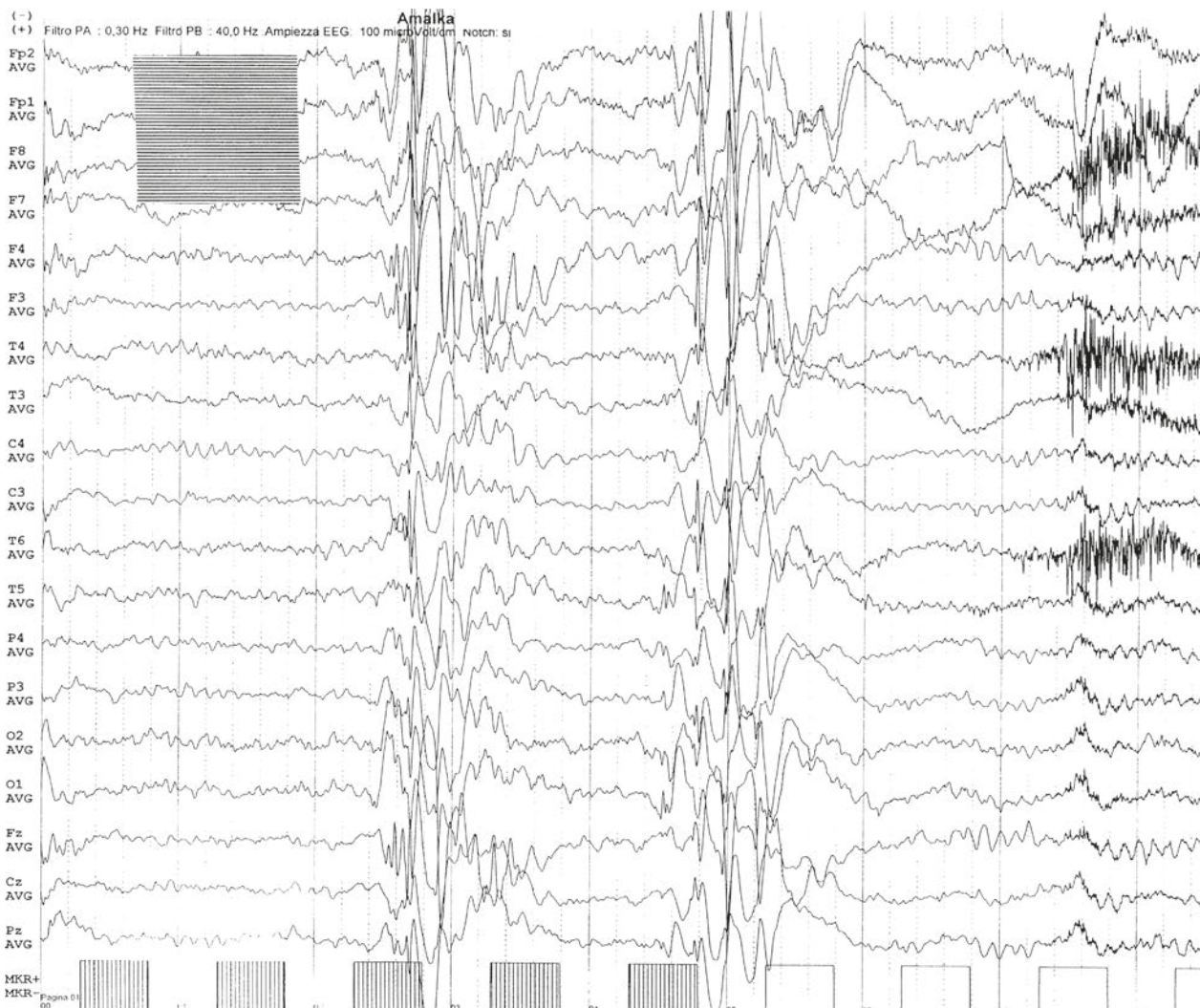


Against Epilepsy (ILAE), reflex epilepsies can be recognized, with different frequencies, both among generalized and focal epileptic syndromes and both among idiopathic and symptomatic forms [7]. In the report of the ILAE in 2010 [8], radical changes have been proposed in terms and concepts for the classification of seizures and syndromes. However, RE are taken as a whole list of other electroclinical syndromes and epilepsies as a *miscellanea* “with less age-specific relationship.”

## 28.2 Epileptic Seizures and Reflex Epilepsy Related to Visual Stimuli

Photosensitivity, the propensity to produce epileptic seizures in response to light stimuli, is a frequent phenomenon and can be found in a wide range of epilepsies and may express with a lot of seizure types [9]. Photosensitivity is present in

nearly all patients with *eyelid myoclonia with absences* (EMA, see below), and, however, it is very frequent in *idiopathic generalized epilepsies* (IGEs), in particular in *juvenile myoclonic epilepsy* (JME), with about 30% of patients (40–45% of girls) showing, at least during a part of the natural course of the disease, this finding. Photosensitivity is also found in some idiopathic focal epileptic syndromes, and in some symptomatic generalized epilepsies, in particular in progressive myoclonic ones (Lafora disease, Unverricht-Lundborg disease, ceroid lipofuscinosis, etc.); photosensitivity may be also present, as an early but transient finding, in some patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (or Dravet syndrome). The most frequently found EEG pattern is the photoparoxysmal response (PPR), usually easily provoked in laboratory with intermittent light stimulation (IPS), even if, in some cases, geometrical patterns are necessary to induce PPR (*pattern-induced seizures*) (Fig. 28.1). Overall, seizures induced by intermittent light stimulation (ILS) are

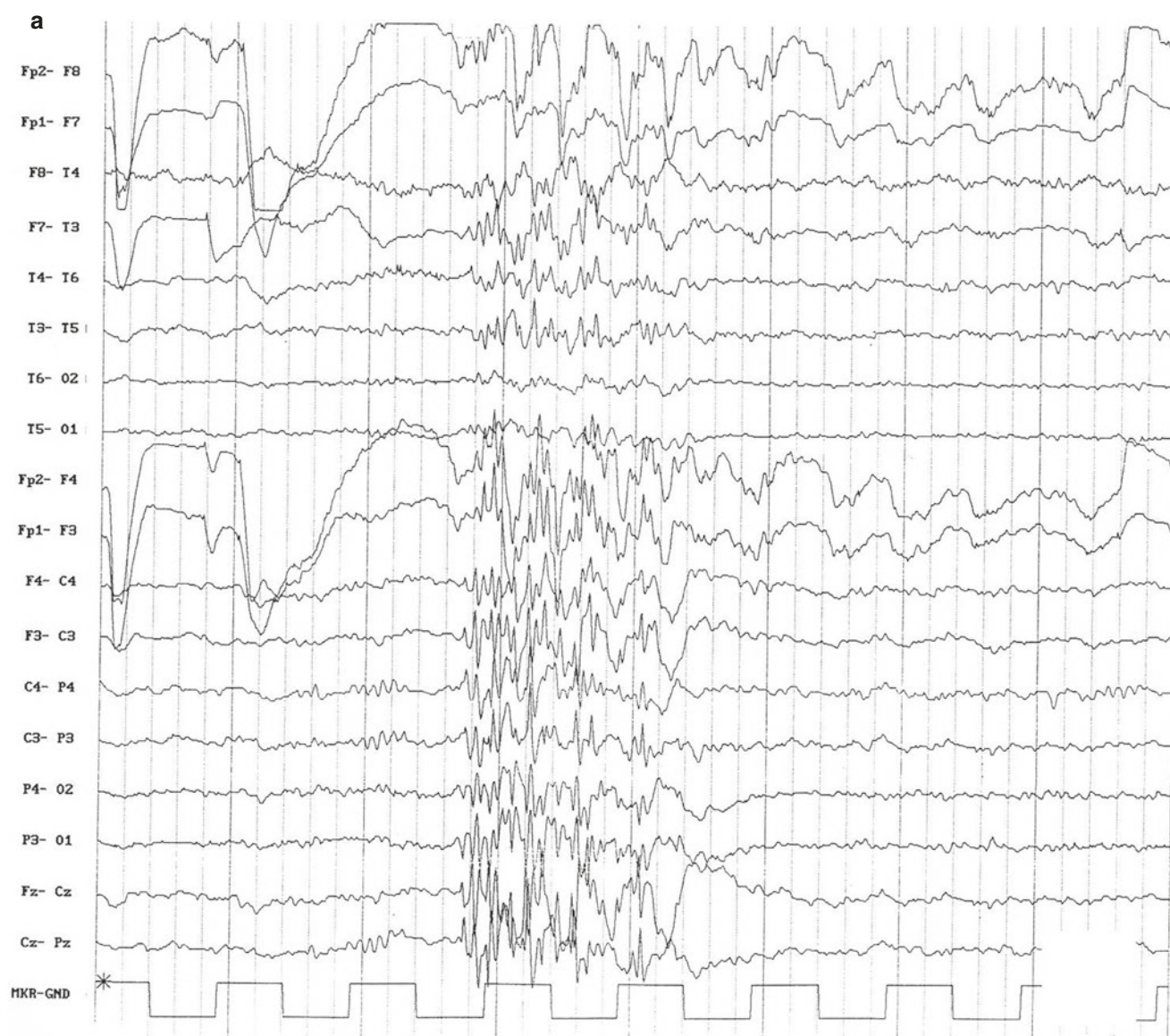


**Fig. 28.1** *Pattern sensitivity*: generalized polyspike discharges, concomitant to proximal myoclonies, induced by the interposition of a geometric pattern during ILS

present in about 5% of patients with epilepsy, and the trait is genetically determined, with a higher expression in certain age groups (7–19 years) and in the female sex.

Light-induced seizures are rarely produced by a natural light stimulation, with the exception of EMA [10, 11] (Figs. 28.2 and 28.3) and in some cases of *self-induced seizures*. In eyelid myoclonia, followed or not by a brief absence, seizures are triggered by eye closure in a bright-lighted environment and by IPS. In self-induction the patient is able to trigger seizures with some maneuvers, e.g., looking at the sun and waving a hand over his eyes, jumping behind a shutter, and so on. Sometimes, the patient seems to be magnetically attracted by the light

(*sunflower syndrome*, [12]), provoking the seizure. Anecdotally, seizures are triggered by natural flickering light such as rays of sunlight filtering through the trees or reflected by the waves of the sea or snow. Recently environmental risks represented by the proliferation of wind turbines have been evaluated. In the recent decades, the development of artificial light stimulation (stroboscopic light, television, video games, and so on) has enormously increased the occurrence of seizures, sometimes creating an epidemic condition, as occurred in Japan in December 1997, when several hundred children developed seizures while watching a Pokemon cartoon [13, 14]. These seizures are usually clinical and EEG generalized in type



**Fig. 28.2** (a) EMA: eyelid myoclonia followed by a brief absence at eye closure. (b) EMA: generalized polyspike discharge followed by a brief spike-wave sequence at about 3 Hz concomitant to ILS



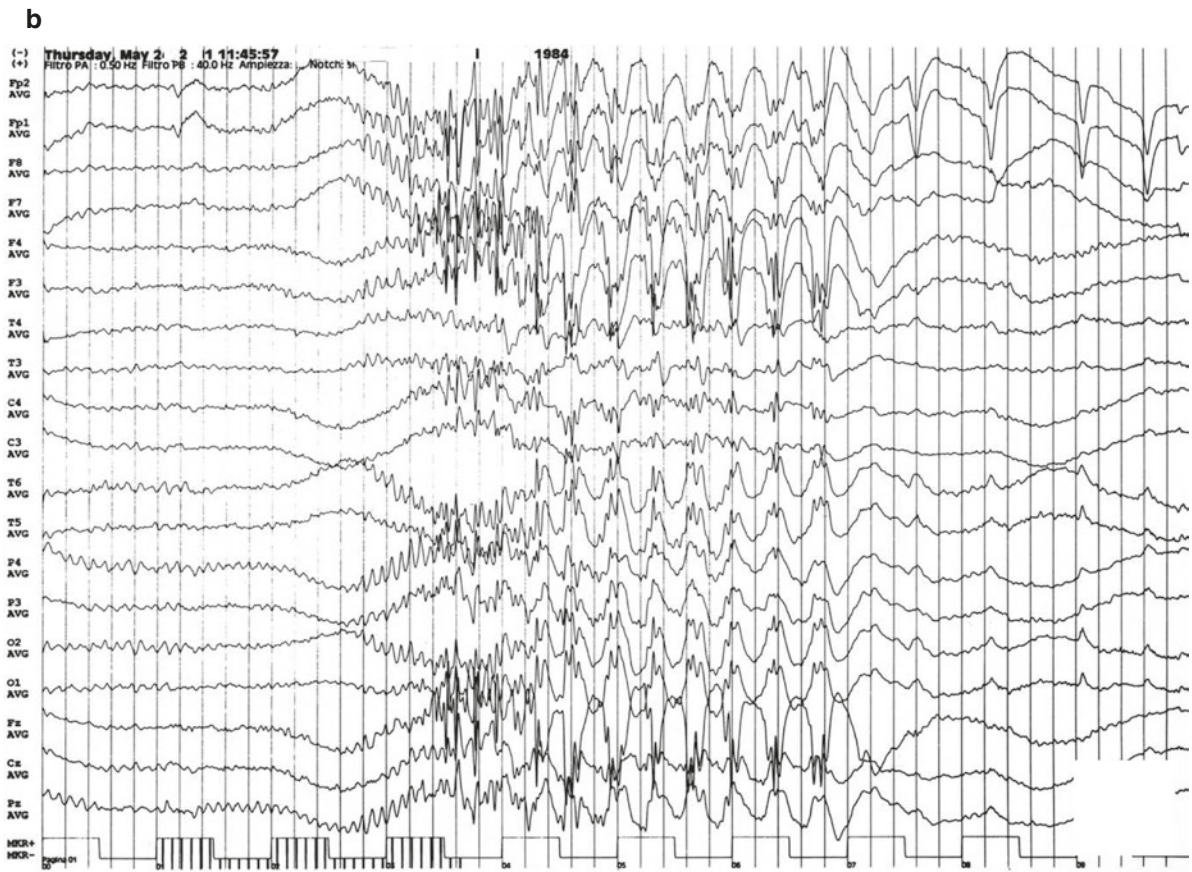


Fig. 28.2 (continued)

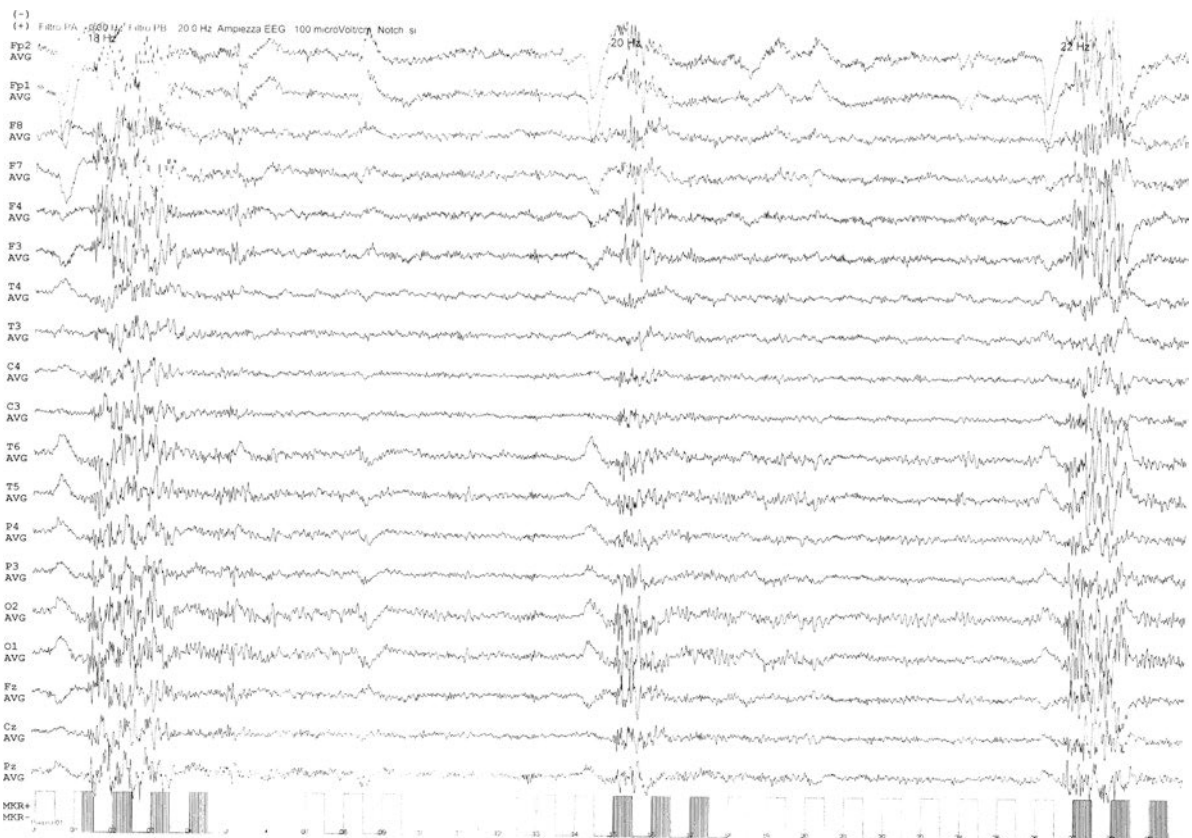
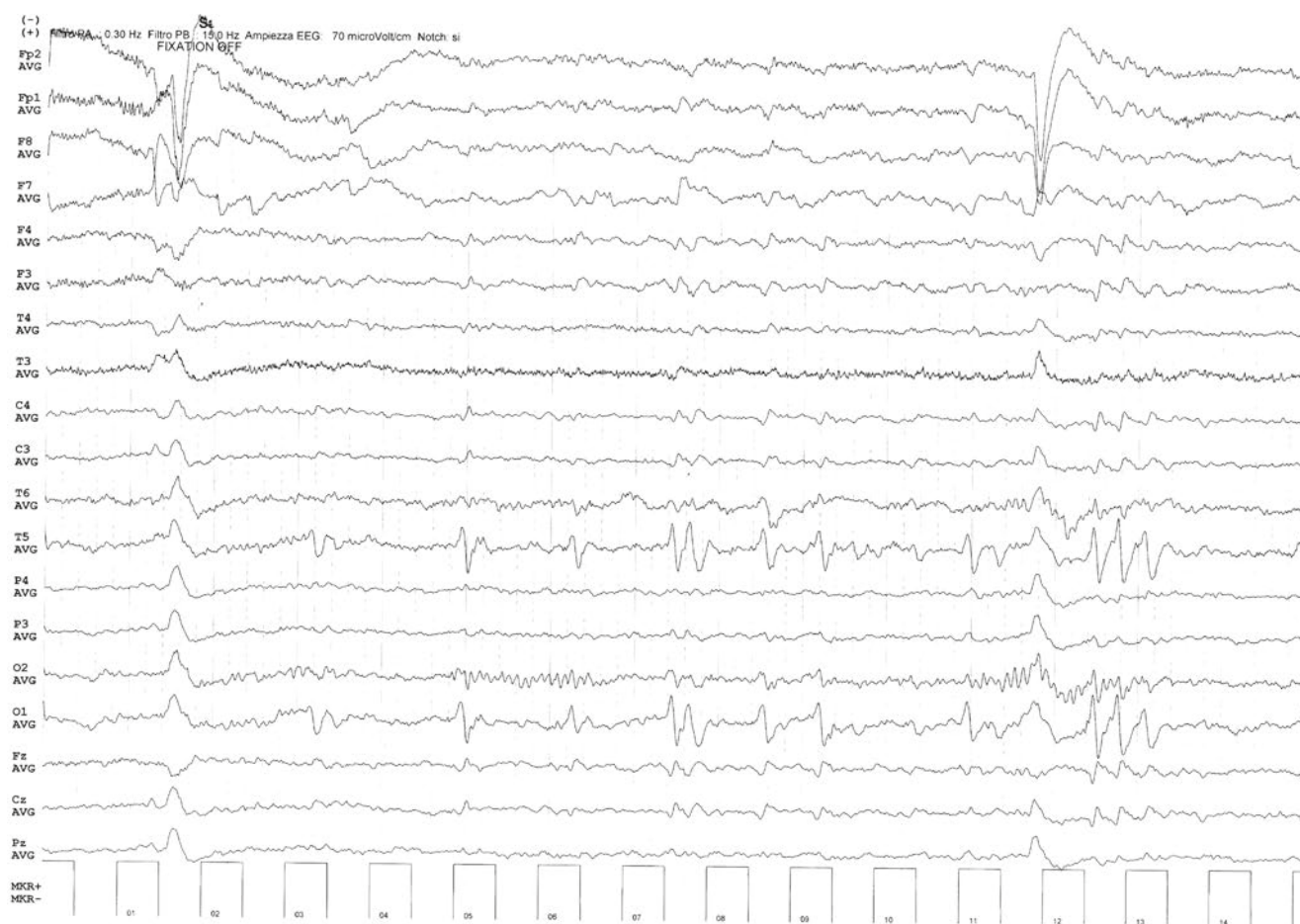


Fig. 28.3 EMA: eyelid myoclonias induced by ILS at various stimulation rates. Myoclonus may not be always followed by the absence

(absence, myoclonus, tonic-clonic seizures), more rarely with occipital onset featuring an IPOLE. Focal extra-occipital seizures caused by visual stimulation are exceptional [15]. In idiopathic occipital epilepsy, “Gastaut-type” EEG paroxysmal activities are related to keeping eyes closed rather than the closure of the eyes (diagnostic criterion for EMA and frequent phenomenon in idiopathic generalized epilepsies). The occipital paroxysmal activity is also present while keeping the eyes open in total darkness and with maneuvers that eliminate central fixation, e.g., wearing Frenzel glasses, and also in the presence of light. This phenomenon has been described as *fixation-off sensitivity* (FOS) [16]; generally there are not any other evident clinical manifestations. These patients are not sensitive to IPS. Rarely the patient has seizures only due to FOS (Fig. 28.4). Sometimes these are seizures induced by exceptional triggers, and, according to the ILAE’s classification proposal, the diagnosis of epilepsy is not indicated.

### 28.3 Reflex Epilepsy Calculation or Other Higher-Level Cortical Processes and by Complex Motor Performances

First described as *epilepsia arithmetica* [17], this form of epilepsy, that is always idiopathic in nature and generalized in type, is characterized by seizures (most often myoclonic but also typical absence and tonic-clonic) triggered by mental calculation or by various types of board games (board game epilepsy, card game epilepsy, chess-induced epilepsy, and so on) or by other complex mental processes (thinking epilepsy), with the pressure to decide (decision-making epilepsy) (Fig. 28.5). Probably seizures triggered by complex spatial tasks, motor ideation, and complicated movements (praxis-induced epilepsy) share similar mechanism of induction [18]. Ictal EEG and clinical pattern is typical of idiopathic generalized epilepsies, but focal or asymmetrical features (clinical or EEG) are sometimes described. Interictal

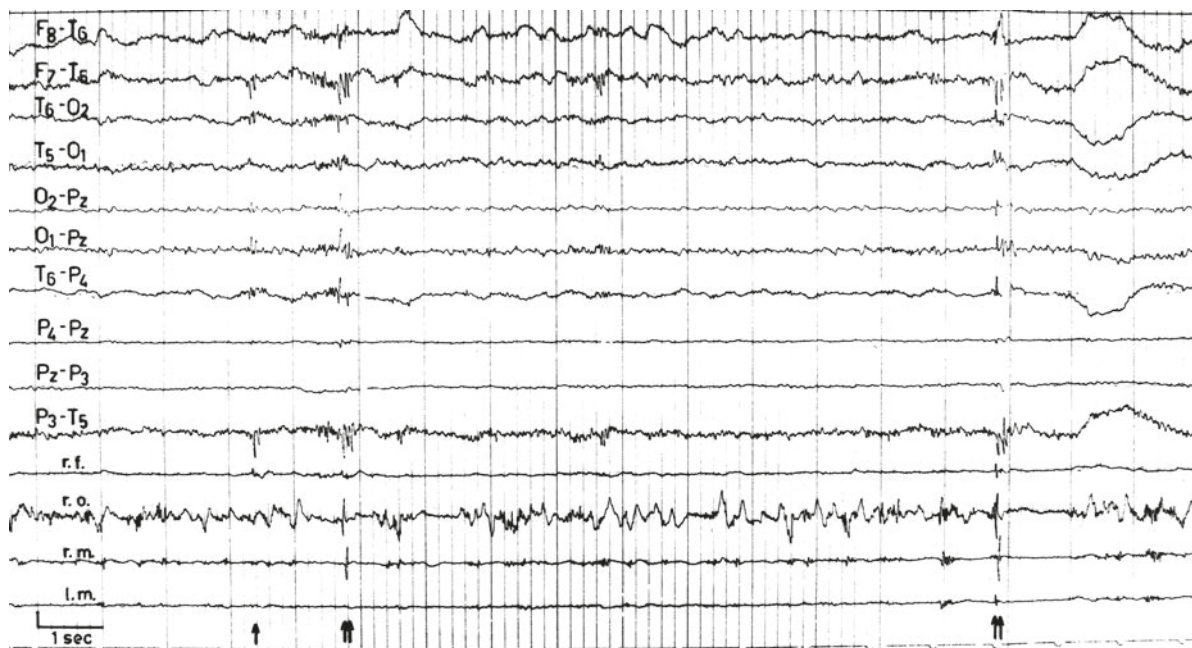
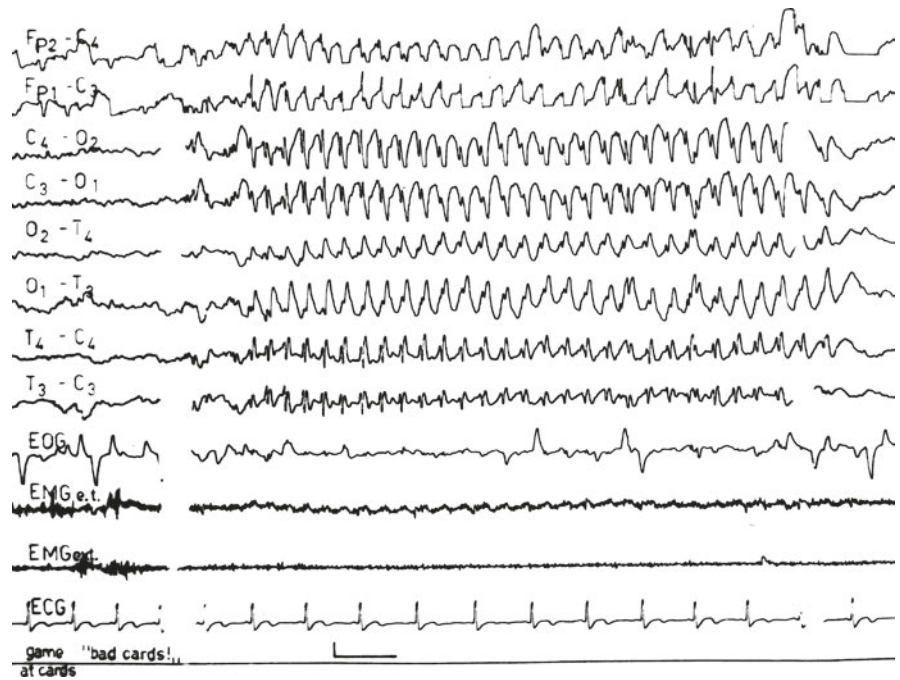


**Fig. 28.4** *Fixation-off sensitivity*: patient with open eyes. Paroxysmal activity on the left occipital areas provoked by the loss of central fixation (obtained simply by placing a blank paper in front of the patient’s eyes). This EEG finding is usually found in patients with benign

“Gastaut-type” occipital epilepsy, where it is typically caused by keeping eyes closed and with open eyes in total darkness; there is no photosensitivity



**Fig. 28.5** *Epilepsia arithmetica*: typical absence caused by playing cards. This patient had repetitive absences during complex sequential calculations



**Fig. 28.6** *Primary reading epilepsy*: myoclonias of the jaw (rm, EMG right masseter) and perioral (ro, EMG right orbicularis oris) concomitant to spikes on the posterior temporal left areas while reading aloud. Occasional generalized seizures if the patient insists on reading

focal spikes in specific cortical regions (parietal, frontal, occipital) may occasionally be present.

## 28.4 Primary Reading Epilepsy

Reading epilepsy is a distinct form of reflex epilepsy in which almost all seizures are precipitated by reading and are characterized by a clicking sensation or actual jerks in the

jaw or in the tongue (Fig. 28.6). If the patient continues to read, generalized seizures may occur, always preceded by a clicking sensation or actual jerks. Reading aloud is generally more effective than mental reading in triggering jaw clicking, and sometimes the difficulty of reading the text is more effective than the content itself [19]. Despite its rarity, it is one of the few forms of reflex epilepsy specifically described by ILAE Classification as a focal idiopathic epilepsy syndrome with onset in late adolescence. The boundaries with

generalized myoclonic epilepsies (in particular with perioral myoclonias) remain blurred, even if SPECT seems to confirm the focal nature of these crises.

## 28.5 Startle Epilepsy

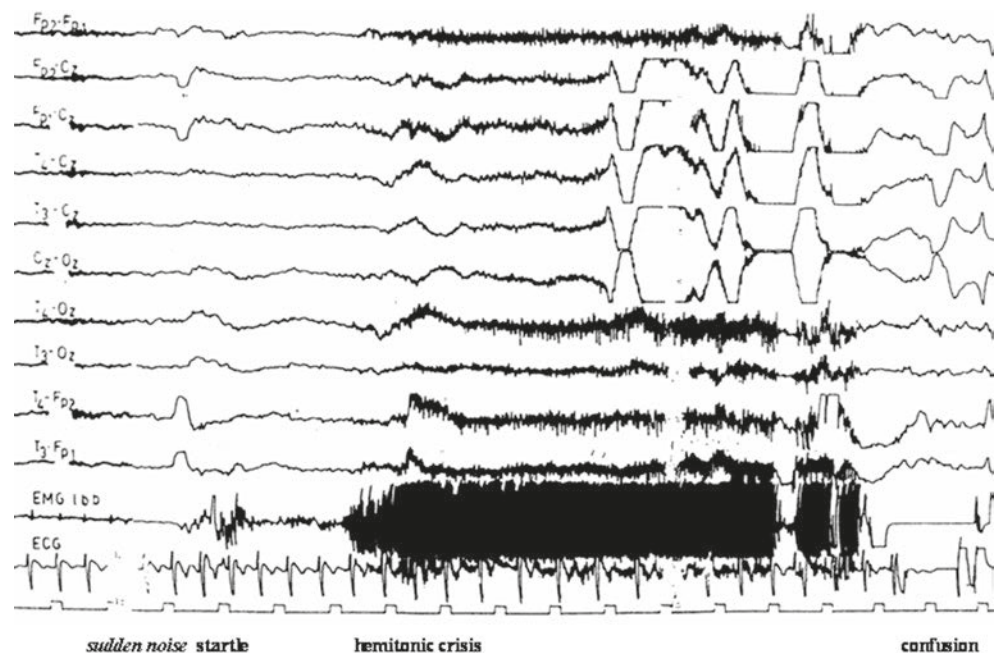
The effective stimulus, in this particular form, is represented by the proprioceptive afferents linked to the startle, activating a frontal focus [20]. Functional neuroimaging techniques confirm that startle-induced seizures could be generated by the interaction of a mesial frontoparietal network, involving the supplementary motor area, perirolandic cortex, and precuneus [21]. Such involvement of the frontal cortex has also been confirmed by a macaque model (frontal lobe epilepsy, sudden stimuli able to give a startle response activate the frontal focus and induce seizure, the curarization of the animal prevents the reaction and the activation of the focus). So, various stimuli, provided they are sudden and unexpected, and therefore able to induce a startle response, can be effective; most often it is a sudden noise. The proprioceptive afferents resulting from the startle reaction activate an epileptic focus of the motor or supplementary motor area, generally inducing a tonic or hemitonic or atonic focal seizure (Fig. 28.7). Patients have usually large brain lesions, mostly perinatal hypoxic injury (Liddle syndrome, congenital hemiparesis), and frequently they show also enhanced startle reaction (*syncinésie-sursaut*) [22]. This type of provocation is particularly frequent even in Down syndrome. At least in some cases, even the *movement-induced epilepsy* recognizes a similar mechanism of triggering. Ricci et al. [23] described

a rare infantile condition, in neurologically normal children, age-related and self-limited, characterized by myoclonus with generalized spikes and polyspikes-wave caused by sudden acoustic or tactile stimuli (*reflex myoclonic epilepsy in infancy*).

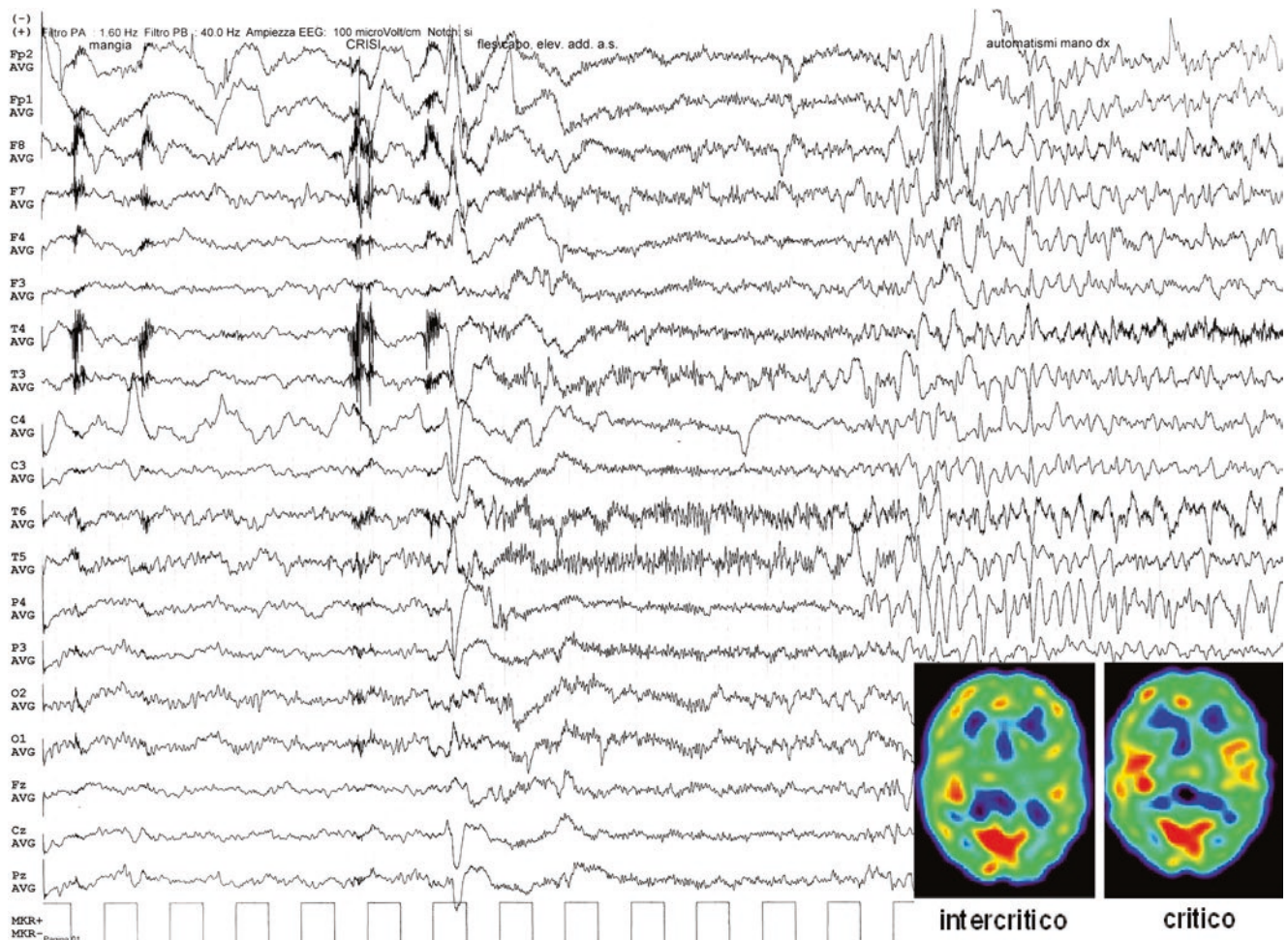
## 28.6 Eating Epilepsy

Eating-induced seizures are reported quite frequently, even if patients with seizures exclusively triggered by eating (eating epilepsy) are rare. Reproduction of these seizures in the EEG is often difficult, since the effective stimulus is frequently complex and requires the complete sequence of having a meal rather than the individual components (sight of food, proprioceptive, olfactive, or gustative stimulations, chewing, salivation, gastric distension) of eating [24]; moreover, artifacts from chewing often obscure EEG activity. Ictal semiology may differ from a patient to another. The seizures are generally focal, more often complex focal, but, especially in patients with diffuse cerebral damage (and/or with spontaneous seizures too), generalized seizures may coexist, in particular atypical absences [25]. Amygdala seems to play an important role as an integrative center, particularly in temporo-mesial focal seizures; in other patients, the activation of a perirolandic focus is also possible, as demonstrated by stereo-EEG studies. These seizures may be supported by different lesional etiologies [26] (Fig. 28.8), such as malformation of cortical development (MCD). Indeed, as explained above, only few patients have epilepsy characterized only by this type of seizure

**Fig. 28.7** Startle epilepsy: patient with periventricular leukomalacia due to perinatal hypoxic-ischemic injury. Seizure triggered by a startle provoked by a sudden noise. After the startle response (surface EMG of left brachial biceps [lbb]) occurs, a tonic-clonic seizure followed by a brief postictal confusion. EMG artifacts obscure the EEG tracing







**Fig. 28.8** *Eating-induced epilepsy*: ictal recording of focal impaired awareness seizure triggered by eating in a patient with left perisylvian polymicrogyria. After sudden fall of the head, a bitemporal ictal recruit-

ment rhythm appears, more evident on the left, followed by irregularly diffused slow waves. The FDG shows bitemporal hypermetabolism (courtesy Dr. Pappatà)

(eating epilepsy). Curiously, a high incidence of eating epilepsy, with familial clusters in most cases, has been described in Sri Lanka. However, in these cases, the role of specific eating habits cannot be excluded; among them, bulky meals rich in carbohydrates have been postulated as possible triggering factors [27, 28].

## 28.7 Musicogenic Epilepsy

An intriguing trigger for seizure induction is listening to the music (musicogenic epilepsy, [29]). This form of RE has been anecdotally reported in the pre-EEG era, but little more than a hundred observations are reported in literature [30]. There is a case in which a specific type of music or only a particular song—and only that—is effective. These particular forms have been described primarily in music lovers. The effective stimulus appears to be very complex, associating strong emotional feelings to the specific sensorial and

perceptive factors; the latency between exposition to the music and the seizure onset can be of some minutes during which the stimulation must continue. Besides music, there have been reports of seizures induced by recitation or singing (singing epilepsy) or playing (music-playing epilepsy), thinking or dreaming about music, but also by “non-musical” sounds as hearing a human voice (voice-induced epilepsy), listening to the radio, phoning (telephone-induced seizure), and listening to mewing of a cat, croaking of a frog, or crowing of a rooster.

Seizures are typically focal impaired awareness seizures of the temporal lobe (right temporal lobe more often), as demonstrated by EEG recordings and SPECT imaging (right temporal or bilateral hyperperfusion) [31]; secondary generalization is possible, and focal onset aware seizures are just few. Rarely the epilepsy is symptomatic: these cases probably should be classified in the lateral temporal lobe epilepsies with auditory features [32]. Seizures induced by sudden noises should be distinguished: the effective trigger is

constituted by the afferents related to the startle (epilepsy startle, see above) or by emotional stimuli.

---

## 28.8 Hot Water Epilepsy

In *hot water epilepsy* (or *bath epilepsy*, *water-immersion epilepsy*), seizures are triggered by contact or immersion in hot water. These seizures are very rare in Western literature, with episodic cases described in symptomatic epilepsies; on the other hand, this type of epilepsy is singularly frequent in southern of India, probably in relation to the peculiar habits of pouring hot water (40–50°) over the head. This form of geographically specific reflex epilepsy is age-related, more frequent in males, usually self-limited, and frequently familial. History is suggestive of febrile convulsions in a large number of patients [33]. Hot water-induced seizures are difficult to study because of the technical difficulty due to this singular trigger, but they seem to be focal impaired awareness seizures, with gaze staring, fear, irrelevant speech, visual and auditory hallucinations, complex automatism, and possible secondary generalization. Some patients experience a sensation of intense pleasure and continue to wash until the seizure comes. It has been suggested a mechanism of “hyperthermic kindling,” reproduced in adult rats, by repeated exposition of the head to hot water [34], in the presence of a genetic predisposition. We recall the possibility of hot water-induced seizures in *severe myoclonic epilepsy of infancy (SMEI)*, linked to the extreme sensibility to body temperature elevation in this syndrome, in particular in the early stages of life.

---

## 28.9 Other Unusual Seizure Triggers

Occasionally seizures may be elicited by particular stimulations such as skin friction (*rubbing epilepsy*), touching or tapping, toothbrushing (*toothbrushing epilepsy*), and stimulation of external ear conduct (*auricular epilepsy*). In most cases the effective stimulus is limited to a specific skin area or regions, particularly the head and back. Sometimes touch-induced seizures may be induced by cutaneous self-stimulation [35, 36]. In other case, seizures are induced by movement involving one particular joint or a group of joint and exceptionally by simple ideation of the movement. Semiology of seizures varies from myoclonic jerks to somatomotor or somatosensorial focal seizures with Jacksonian propagation, in some cases with secondary generalization. Usually the seizures are brief and frequently followed by a refractory period [37, 38]. Usually these reflex seizures are linked to brain lesions of various types (clastic, dysplastic, inflammatory as in Rasmussen syndrome) involving the parietal and sensorimotor cortex or supplementary

motor area, but also temporal lobe may be involved [39]. Interestingly, seizures may sometimes follow a peripheral lesion, typically after stimulating the stump in an amputee (*amputees’ reflex epilepsy*), suggesting an increase of excitability in the corresponding brain area. Lastly, a unique intriguing case of symptomatic temporal epilepsy with seizures triggered by lying has been reported with the evocative name of Pinocchio syndrome [40], and a case of lesional reflex epilepsy associated with the thought of food has been described by El Bouzidi et al. [41].

---

## 28.10 Reflex Seizures in Patients with Malformations of Cortical Development

MRI has allowed in vivo demonstration of MCDs as a frequent and often refractory cause of epilepsy. The MCDs are intrinsically highly epileptogenic lesions [42], able to create abnormal connections with other cortical or subcortical structures. Therefore, it is likely that patients with MCDs could manifest seizures triggered by different kinds of stimulations. Anecdotic observations of different types of reflex seizures provoked by different triggers in patients with MCDs are reported in literature, but the attention to these reflex seizures has been generally scarce [43]. A small series of patients with video-EEG documentation is reported by Palmini et al. [44]. In all these observations, patients showed both reflex and more frequent spontaneous seizures; in two cases, self-induction has also been reported. As for spontaneous seizures, also reflex seizures are drug-resistant in these patients. Likely, more attention would demonstrate that these reflex seizures are not infrequent and that their careful observation may provide an opportunity for exploring both excitatory and inhibitory influences of these lesions on epileptogenic networks. The development of reflex seizures is also reported in patients with slow-growing tumors, where epileptogenicity is probably related to peritumoral tissue abnormalities. Modification of local connectivity (disruption of “small-world networks,” [45]) can explain some unusual types of triggering seizures as in Pinocchio syndrome or in eating thought-induced seizures (see above).

---

## 28.11 Conclusions

The study of RE is an interesting field of research that has always aroused curiosity in epileptologists. The possibility of reproducing seizures in laboratory, of analyzing the characteristics of effective stimulus, and of studying the progression of clinical signs and EEG discharges, has greatly contributed to the understanding of some basic pathophysiological mech-



anisms. A further contribution came from the availability of functional neuroimaging techniques (fMRI, SPECT, PET) and from their fusion with EEG, which has allowed also morpho-functional correlations. All these have led to open new opportunities in the identification of brain areas and networks involved in triggering and development of seizures and of epileptogenesis [46]. Furthermore the recognition of provocative stimuli may contribute to the management of epilepsy. Finally, in the last decades, the proliferation of a lot of types of artificial light stimulation has greatly increased the number of patients with seizures induced by visual stimulation, making photosensitive epilepsy a topic of great relevance: an example is the research of equipment and software with lower risk for seizure induction.

## References

- De Bittencourt PRM. Photosensitivity: the magnitude of the problem. *Epilepsia*. 2004;45:30–4.
- Dreyfuss FE. Classification of reflex epilepsies and reflex seizure. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, editors. *Reflex epilepsies and reflex seizures*, Advances in neurology, vol. 75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998. p. 5–13.
- Gastaut H. Synopsis and conclusions of the international Colloquium on reflex seizures and epilepsies. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, editors. *Reflex seizures and reflex Epilepsies*. Geneva: Editions Médecine et Hygiène; 1989. p. 497–507.
- Merlis JK. Reflex epilepsy. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology, The epilepsies*, vol. 15. New York: Elsevier; 1974. p. 440–56.
- Panayiotopoulos CP. The epilepsies. In: *Seizure, syndromes and management*. Oxfordshire: Bladon Med Publisher; 2005.
- Ritaccio AL. Reflex seizures. *Neurol Clin*. 1994;12:57–83.
- Striano S, Meo R, Bilo L, Perrone M. An attempt to classify reflex seizures in accordance to the recent proposals for classification of epilepsies. In: Beaumanoir A, Gastaut H, Naquet R, editors. *Reflex seizures and reflex epilepsies*. Geneva: Editions Médecine et Hygiène; 1989. p. 489–93.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010;5:676–85.
- Guerrini R, Genton P. Epileptic syndromes and visually induced seizures. *Epilepsia*. 2004;45(1):14–8.
- Jeavons PM. Nosological problems of myoclonic epilepsies in childhood and adolescence. *Dev Syndrom Med*. 1977;19:3–8.
- Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, Kasteleijn-Nolst Trenité D. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a well-defined idiopathic generalized syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia*. 2009;50(5):15–9.
- Ames FR, Saffer D. The sunflower syndrome. *J Neurol Sci*. 1983;59:1–11.
- Ishida S, Yamashita Y, Matsuishi T, Ohshima M, Ohshima H, Kato H, Maeda H. Photosensitive seizures provoked while viewing “pocket monsters,” a made-for-television animation program in Japan. *Epilepsia*. 1998;39:1340–4.
- Takada H, Aso K, Watanabe K, Okumura A, Negoro T, Ishikawa T. Epileptic seizures induced by animated cartoon, “Pocket Monster”. *Epilepsia*. 1999;40:997–1002.
- Kasteleijn-Nolst DGA, Guerrini R, Binnie CD, Genton P. Visual sensitivity and epilepsy: a proposed terminology and classification for clinical and EEG Phenomenology. *Epilepsia*. 2001;42:692–701.
- Panayiotopoulos CP. Fixation-off, scotosensitive, and other visual related epilepsies. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, editors. *Reflex epilepsies and reflex seizures*, Advances in neurology, vol. 75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998. p. 139–57.
- Ingvar DH, Nyman GE. Epilepsia arithmetica: a new psychologic trigger mechanism in a case of epilepsy. *Neurology*. 1962;12:282–7.
- Inoue Y, Zifkin BG. Praxis induction and thinking induction: one or two mechanisms? A controversy. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, editors. *Reflex epilepsies: progress in understanding*. Esher: John Libbey Eurotext; 2004. p. 41–55.
- Stella L, Fels A, Pillo G, Fragassi N, Buscaino GA, Striano S. “Primary reading epilepsy”. Clinical and EEG study of a case and characteristics of the effective stimulus. *Acta Neurol*. 1983;5:426–31.
- Bancaud J, Talairach J, Bonis A. Physiopathogenies des épilepsies-sursaut (a propos d’une épilepsie de l’aire motrice supplémentaire). *Rev Neurol*. 1967;117:441–53.
- Fernández S, Donaire A, Maestro I, Seres E, Setoain X, Bargalló N, Rumià J, Boget T, Falcón C, Carreño M. Functional neuroimaging in startle epilepsy: involvement of a mesial frontoparietal network. *Epilepsia*. 2011;52:1725–32.
- Alajouanine T, Gastaut H. La syncinésie-sursaut et l’épilepsie sursaut à déclenchement sensorial ou sensitive inopie. Les faits anatomo-cliniques (15 observations). *Rev Neurol*. 1955;93:29–41.
- Ricci S, Cusmai R, Fusco L, Vigeveno F. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new age-dependent idiopathic epileptic syndrome related to startle reaction. *Epilepsia*. 1995;36:342–8.
- Cirignotta F, Marcacci G, Lugaesi E. Epileptic seizures precipitated by eating. *Epilepsia*. 1977;18:445–9.
- Loreto V, Nocerino C, Striano P, D’Aulos F, Boccella P, Striano S. Eating epilepsy: heterogeneity of ictal semiology: the role of video-EEG monitoring. *Epileptic Disord*. 2000;2:93–8.
- Manyam SC, Kung DH, Rhodes RB, Newmark ME, Friedman ED. Unilateral opercular lesion and eating-induced seizures. *Epileptic Disord*. 2010;12:309–13.
- Nagaraja D, Chand RP. Eating Epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 1984;86:95–9.
- Senanayake N. Familial eating epilepsy. *J Neurol*. 1990;237:388–91.
- Critchley M. Musicogenic epilepsy. *Brain*. 1937;60:13–27.
- Pittau F, Tinuper P, Bisulli F, Naldi I, Cortelli P, Bisulli A, Stipa C, Cevolani D, Agati R, Leonardi M, Baruzzi A. Videopolygraphic and functional MRI study of musicogenic epilepsy. A case report and literature review. *Epilepsy Behav*. 2008;13:685–92.
- Gelisse P, Thomas P, Padovani R, Hassan-Sebbag N, Pasquier J, Genton P. Ictal SPECT in a case of pure musicogenic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2003;5:133–7.
- Michelucci R, Gardella E, de Haan GJ, Bisulli F, Zaniboni A, Cantalupo G, Tassinari CA, Tinuper P, Nobile C, Nichelli P, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Telephone-induced seizures: a new type of reflex epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(3):280–3.
- Satishchandra P, Shivaramakrishana A, Kaliaperumal VG, Schoenberg BS. Hot-water epilepsy: a variant of reflex epilepsy in southern India. *Epilepsia*. 1988;29:52–6.
- Ullal GR, Satishandra P, Shankar SK. Hypertermic seizures: an animal model for hot water epilepsy. *Seizure*. 1996;5:221–8.
- Guerrini R, Genton P, Dravet C, Viallat D, Bureau M, Horton EJ, Roger J. Compulsive somatosensory self-stimulation inducing epileptic seizures. *Epilepsia*. 1992;33:509–16.

36. Striano S, Meo R, Bilo L, Ruosi P, Soricellis M, Estraneo A, Caporella A. The use of EEG activating procedures in epileptology. *Acta Neurol (Naples)*. 1992;47:275–89.
37. Biraben A, Doury E, Scarabin JM. Motor reflex Epilepsy induced by touch and movement. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, editors. *Reflex epilepsies: progress in understanding*. Esher: John Libbey Eurotext; 2004. p. 135–42.
38. Deonna T. Reflex seizures with somatosensory precipitation. In: Zifkin BG, Andermann F, Beaumanoir A, Rowan AJ, editors. *Reflex epilepsies and reflex seizures*, *Advances in neurology*, vol. 75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1998. p. 193–206.
39. Hsieh CY, Chiou NJ, Wu YJ, Tsai JJ, Huang CW. Somatosensory rub evoked reflex epilepsy of a temporal lobe origin. *Neurol Sci*. 2011;32(2):297–9.
40. Sellal F, Chevalier Y, Collard M. “Pinocchio syndrome”: a peculiar form of reflex epilepsy? *Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1993;56:963.
41. El Bouzidi K, Duncan S, Whittle IR, Butler CR. Lesional reflex Epilepsy associated with the thought of food. *Neurology*. 2010;74:710–2.
42. Palmieri A. Electrophysiology of the focal cortical dysplasias. *Epilepsia*. 2010;51(1):23–6.
43. Palmieri A, Halász P, Scheffer IE, Takahashi Y, Jimenez AP, Dubeau F, Andermann F, Rosenow F, Fritsch B. Malformations of cortical development as a cause of reflex seizures: neurobiological insights. In: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, editors. *Reflex epilepsies: progress in understanding*. Esher: John Libbey Eurotext; 2004. p. 143–56.
44. Palmieri A, Halász P, Scheffer I, Takahashi Y, Perez-Jimenez A, Dubeau F, Andermann F, Paglioli-Neto E, da Costa JC, Rosenow F, Fritsch B. Reflex seizures in patients with malformations of cortical development and refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1224–34.
45. Douw L, van Dellen E, de Groot M, Heimans JJ, Klein M, Stam CJ, Reijneveld JC. Epilepsy is related to theta band brain connectivity and network topology in brain tumor patients. *BMC Neurosci*. 2010;23:103.
46. Gotman J, Pittau F. Combining EEG and fMRI in the study of epileptic discharges. *Epilepsia*. 2011;52(4):38–42.

Fabio Minicucci, Matteo Impellizzeri,  
and Giovanna Fanelli

## 32.1 Introduction

### 32.1.1 Epidemiology

The estimate of the annual incidence of Status Epilepticus (SE) varies depending on cases, and the values are between 9,9/100.000 and 41/100.000 inhabitants [1–5]. This wide variability can also be justified by different recruitment parameters. A higher incidence in the population over 60 years (from 54 to 86/100.000) has been observed [6]. Estimations of mortality associated with the SE vary in relation to multiple parameters. Hauser [7] points out that 2% is the maximum mortality value to be attributed only to the SE. It is commonly estimated that morbidity is higher in the generalized convulsive SE, while a different mortality has not been demonstrated according to the symptoms of the seizures. Unfavorable prognostic factors are lasting longer than 1 h, anoxic etiology, and an old age [8, 9]. Rather than the presence or absence of a clinical correlate of the ictal patterns it is the condition of coma decisive in the prognostic evaluation [10].

### 32.1.2 Etiology

No etiology can be ruled out [11] but more often should be considered: cranial traumas, cerebrovascular diseases, brain tumors, CNS infections, metabolic diseases, intoxication, or electrolyte disorders. The list of possible causes of SE is however almost unlimited, and no etiology can be excluded [12]. In about 15% of patients, no cause triggering the SE is

identified; this aspect is more frequent in patients with a previous diagnosis of epilepsy.

Much more useful is the differentiation between symptomatic SE of an acute pathology, where prognosis and therapy have uncertain implications, and symptomatic SE of remote pathologies or appearing in the context of an already known epilepsy. The prognosis of acute symptomatic SE is worse in the acute phase.

### 32.1.3 Definition and Diagnosis

Gastaut was the real promoter of the nosographic autonomy of the SE defining it as “crises that last for a sufficiently long period of time or that are repeated with a frequency sufficient to produce a stable and lasting epileptic condition.” In this way Gastaut provides the description of a pathological condition adaptable to all cases of SE, but it presents some gaps in clinical practice because of times and methods of emergency treatment. If a seizure is defined as “a transient occurrence of signs and/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain,” the SE is “a condition resulting from the failure of the mechanism responsible for seizure termination or from the initiation of mechanisms which lead to abnormally prolonged seizures (after time point T1). It is a condition that can have long-term consequences (after time point t2), including neuronal death, neuronal injury, and alteration of neuronal networks, depending on the type and duration of seizures.”

How long must a seizure last for an SE to be defined? How many seizures must appear in an hour or 30 min to talk about SE? Dobeberger et al. [13] after an evaluation of a wide range of seizures recorded in video-EEG have come to propose “2 min of convulsive seizure activity, which could serve as a time point to consider treatment to prevent SE.” As definition of prolonged seizures, they suggest an upper limit of 7 min in focal seizures with a loss of awareness and 11 min

---

F. Minicucci (✉)  
Department of Neurology, Chief of Epilepsy Center, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy  
e-mail: [minicucci.fabio@hsr.it](mailto:minicucci.fabio@hsr.it)

M. Impellizzeri · G. Fanelli  
Department of Neurology, Ospedale San Raffaele, Milan, Italy

in focal simple seizures. In their study they also found that a “history of SE, temporal seizure onset, and lesional MRI findings are factors associated with significantly longer epileptic seizures”. These time parameters are generally in agreement with the hypothesis in the Epilepsy Foundation of America (EFA) Working Group document [14], which established that treatment should not be unnecessarily delayed. As already reported, contrary to what has been done in the past, not all clinical settings require such rapid intervention. The proposed classification of SE establishes a different time of intervention depending on the characteristics of the SE (generalized convulsive epileptic state or a focal state with impaired consciousness or a state of absence).

The diagnosis of SE is primarily clinical, but without the aid of the EEG, it is not always possible to suspect or confirm it. This is due to the fact that focal SE are easily mistaken with confusing status of other origin or may be hidden by symptoms such as motor deficits or coma. This situation occurs more frequently in patients with SE from acute pathologies or in those patients admitted to the intensive care unit; in these latter the vigilance and consciousness is often difficult to assess because of the underlying pathology and because of pharmacological sedation. For this reason, the EEG is still the cornerstone of the diagnosis of SE, and its use is basic for a complete understanding of the symptoms. The EEG must obviously be correlated with the data emerging from the neuroimaging, which are now essential to indicate the basic etiology and, in some patients, to better understand the data provided by neurophysiological evaluation.

The classification shown in Table 32.1 [15] in the first axis below repeats partially the one proposed by Gastaut [16]; today it is still valid for some patients. The classification starts from the assumption that the SE is, in the majority of cases, the succession of seizures and post-critical phases more or less prolonged and without complete recovery between one episode and another. For example, a focal motor SE is the continuous repetition of focal motor seizures separated by a post-critical phase in which the patient does not completely recover the motor function of the body district affected by the epileptic phenomenon. However this classification introduces the concept according to which it is possible that the SE does not appear as an alternation of seizures but as a substantially continuous epileptic condition; this happens, for example, in the case of “continuous partial epilepsy” or in “absence status.” Other classification hypotheses follow this line with not substantial changes from the clinical point of view.

However, there are classifications based on other parameters other than seizures semeiology. The one suggested by Shorvon [17] largely follows the classification of epileptic syndromes made by the International League Against Epilepsy (ILAE) and includes the SE in more complex clinical settings where age, type of epilepsy, and general clinical context help to better identify individual patients and individualize therapeutic treatment.

**Table 32.1** Classification of Status Epilepticus (Simplified from Trinka et al. [15])

<b>I. Axis: Semeiology</b>
<i>(A) With prominent motor symptoms</i>
A.1 Convulsive SE (CSE, synonym: tonic-clonic SE)
A.2 Myoclonic SE (prominent epileptic myoclonic jerks)
A.3 Focal motor
A.4 Tonic status
A.5 Hyperkinetic SE
<i>(B) Without prominent motor symptoms (i.e., nonconvulsive SE, NCSE)</i>
B.1 NCSE with coma (including so-called “subtle” SE)
B.2 NCSE without coma
B.2.a. Generalized
B.2.a.a Typical absence status
B.2.a.b Atypical absence status
B.2.a.c Myoclonic absence status
B.2.a.c Myoclonic absence status
B.2.b. Focal
B.2.c Unknown whether focal or generalized
<i>Boundaries</i>
Epileptic encephalopathies
Coma with non evolving epileptiform EEG pattern
Behavioral disturbance (e.g., psychosis) in patients with epilepsy
Acute confusional status, (e.g., delirium) with epileptiform EEG pattern
<b>II. Axis: Etiology</b>
Acute (e.g., stroke, intoxication, malaria, encephalitis)
Remote (e.g., posttraumatic, postencephalitic, poststroke)
Progressive (e.g., brain tumor, Lafora’s disease and other PMEs, dementias)
SE in defined electroclinical syndromes
Unknown (i.e., cryptogenic)
<b>III. Axis: EEG</b>
1. Location: generalized (including bilateral synchronous patterns), lateralized, bilateral independent, multifocal
2. Name of the pattern: Periodic discharges, rhythmic delta activity or spike-and-wave/sharp-and-wave plus subtypes
3. Morphology: sharpness, number of phases (e.g., triphasic morphology), absolute and relative amplitude, polarity
4. Time-related features: prevalence, frequency, duration, daily pattern duration and index, onset (sudden vs. gradual), and dynamics (evolving, fluctuating, or static)
5. Modulation: stimulus-induced vs. spontaneous
6. Effect of intervention (medication) on EEG
<b>IV. Axis: Age</b>

## 32.2 EEG Pattern According to Clinical Manifestation

### 32.2.1 Generalized SE with Prominent Motor Signs

#### 32.2.1.1 Tonic-Clonic SE

According to its clinical manifestation, SE appears with a sequence of events that are not different from those of the single seizures. The number of seizures for each hour is variable as well as the duration of the single seizures.



Almost all the primary CNS pathologies, but also some systemic diseases, can be the cause of this kind of SE (electrolyte diseases, hypoglycemia, and others) (Figs. 32.1, 32.2, and 32.3); this demonstrates that SE should be considered as a symptom of an underlying disease that must be sought in all patients without a previous history of epilepsy.

Of all the SE, this is the one that most easily changes its clinical characteristics over time (mostly after the pharmacological treatment). Moreover, especially if carried out with drugs able of inducing deep sedation, the therapy can remove clinical manifestations leaving partial seizures that can only be detected with the EEG.

The initial pattern is a classical EEG one with generalized seizures alternated with periods of amplitude attenuation, with progressive recovery until the onset of the subsequent seizure. However, this SE is rarely registered, maybe because clear clinical evidence of the problem induces the treatment of seizures without waiting for EEG confirmation. The typical EEG pattern is often hidden by muscle artifacts and can be described as the appearance of a recruiting fast activity

that begins with a rapid discharge, grows in amplitude and decreases in frequency until the appearance of very wide slow waves, clinically related to the clonic phase. Frequently, it is possible to find a “focal” seizure or the appearance of repeated partial seizures on which a secondary generalization is established in an unpredictable way. According to Gastaut [16], even SE with a clear focal onset should be classified as generalized as tonic-clonic (Figs. 32.4 and 32.5).

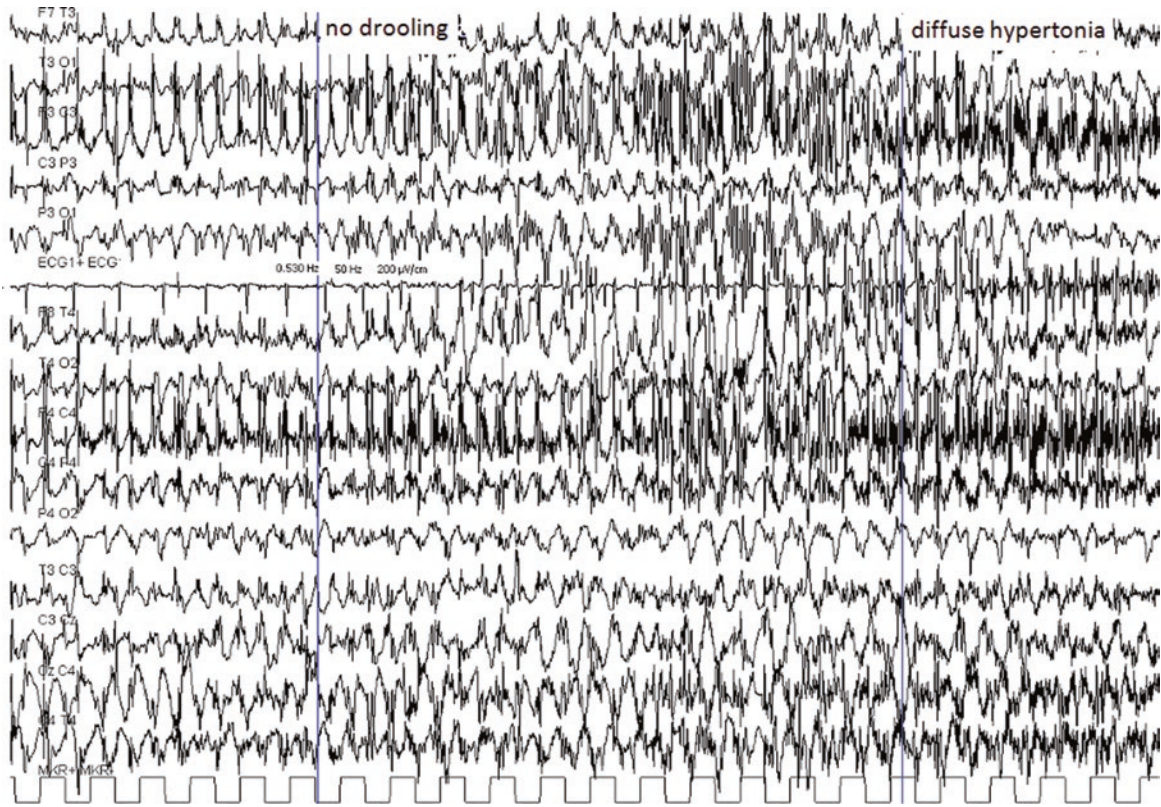
At the beginning of the 1990s, Treiman et al. [18] suggested and described the progressive clinical-EEG modification of the SE over time. In clinical practice we often find more complex clinical-EEG patterns than those described above. The different approaches adopted in these complex cases (much more frequently in acute symptomatic SE) need theoretical basis that would consider the SE as a dynamic process that slowly overturns the classic rules of alternating appearance of critical and intercritical EEG patterns. This is most likely due to various factors such as the etiology and its evolution over time, the consequences of the seizures on the brain and on the whole organism, the therapy administered,



**Fig. 32.1** Generalized convulsive epileptic status in a 63-year-old patient affected by a chronic renal failure, since 2 days confused and slowed down. Three hours before the execution of the EEG, appearance of generalized tonic-clonic seizures repeated without recovery of vigilance between one episode and another. Hematologic data not indicative of uremic encephalopathy. CT encephalon with modest,

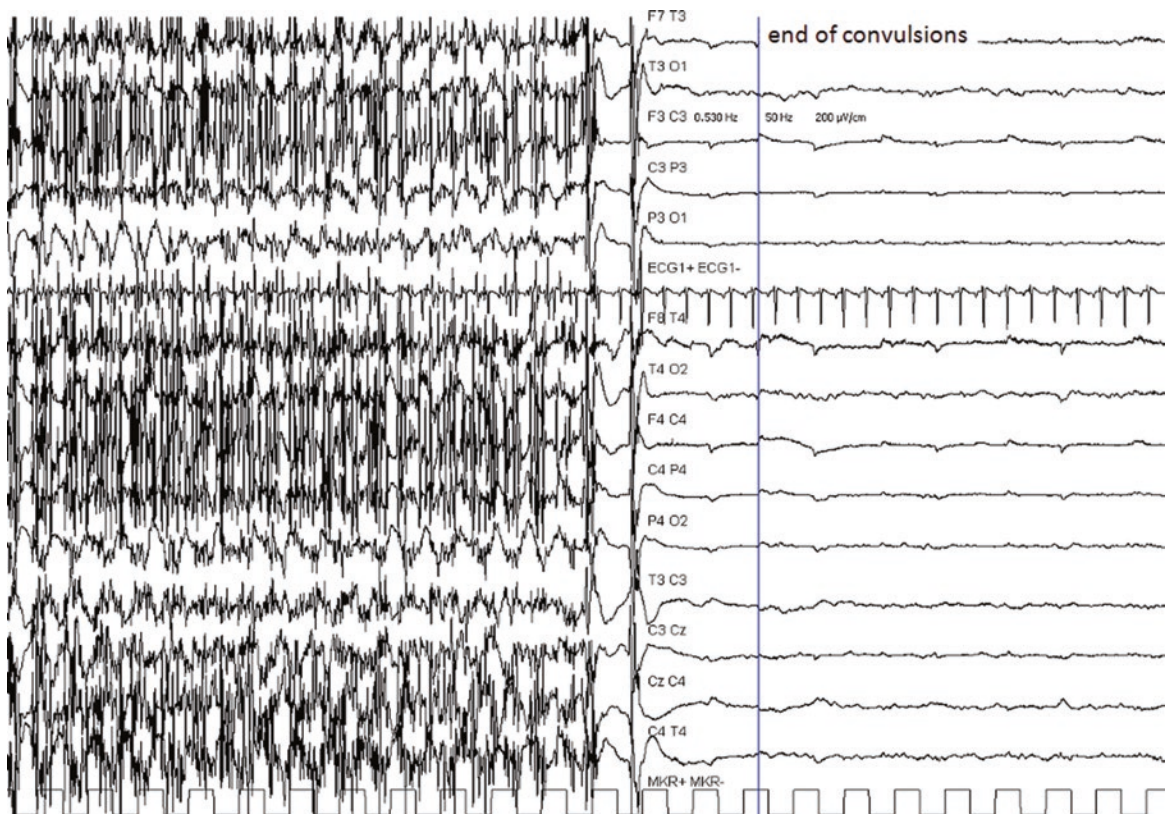
bilateral, and subcortical vascular outcomes. The EEG shows GPEDs (generalized, periodic epileptiform discharges), bilateral and synchronous on which muscular artifacts linked to bilateral and symmetric clonus are superimposed. On the onset of the seizure, two short amplitude attenuations almost completely interrupt the underlying pathological activity





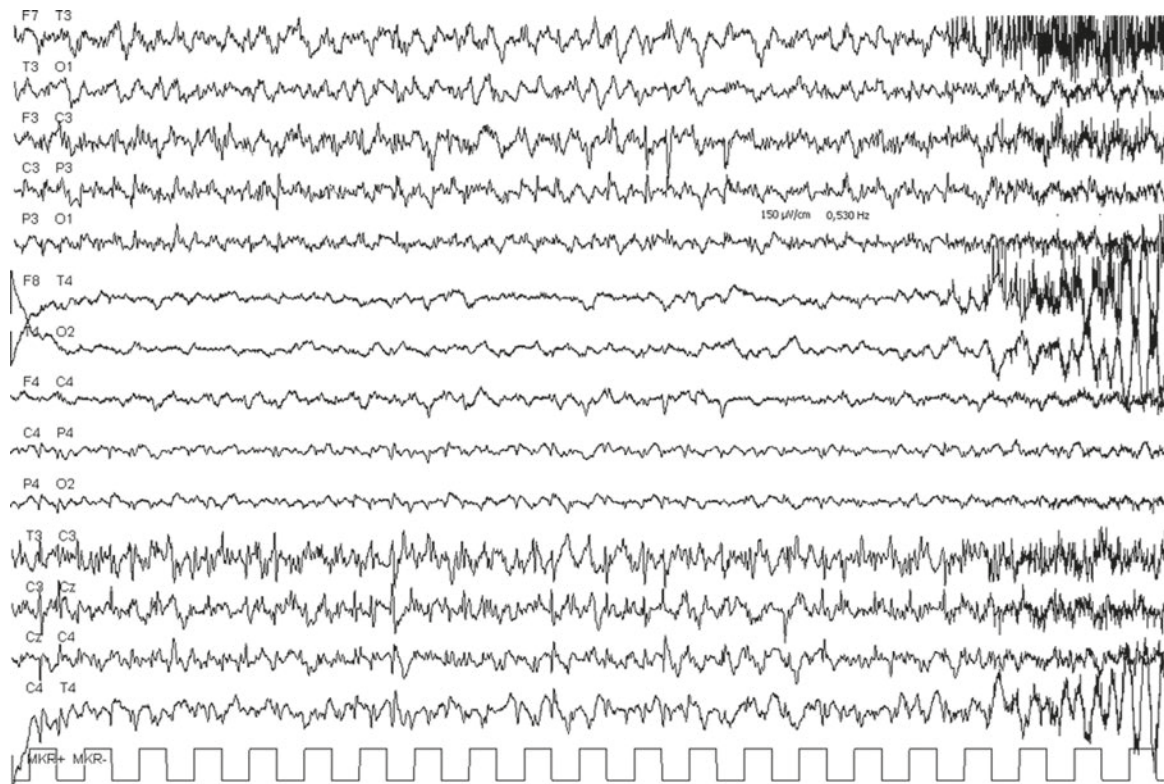
**Fig. 32.2** Same patient of Fig. 32.1. The artifacts related to clonic manifestations changes in relation to the appearance of a “tonic” clinical phase. The widespread and progressive increase of rapid components

could also be linked to a modification of muscular artifacts, while the slower components do not undergo variations due to clinical modifications



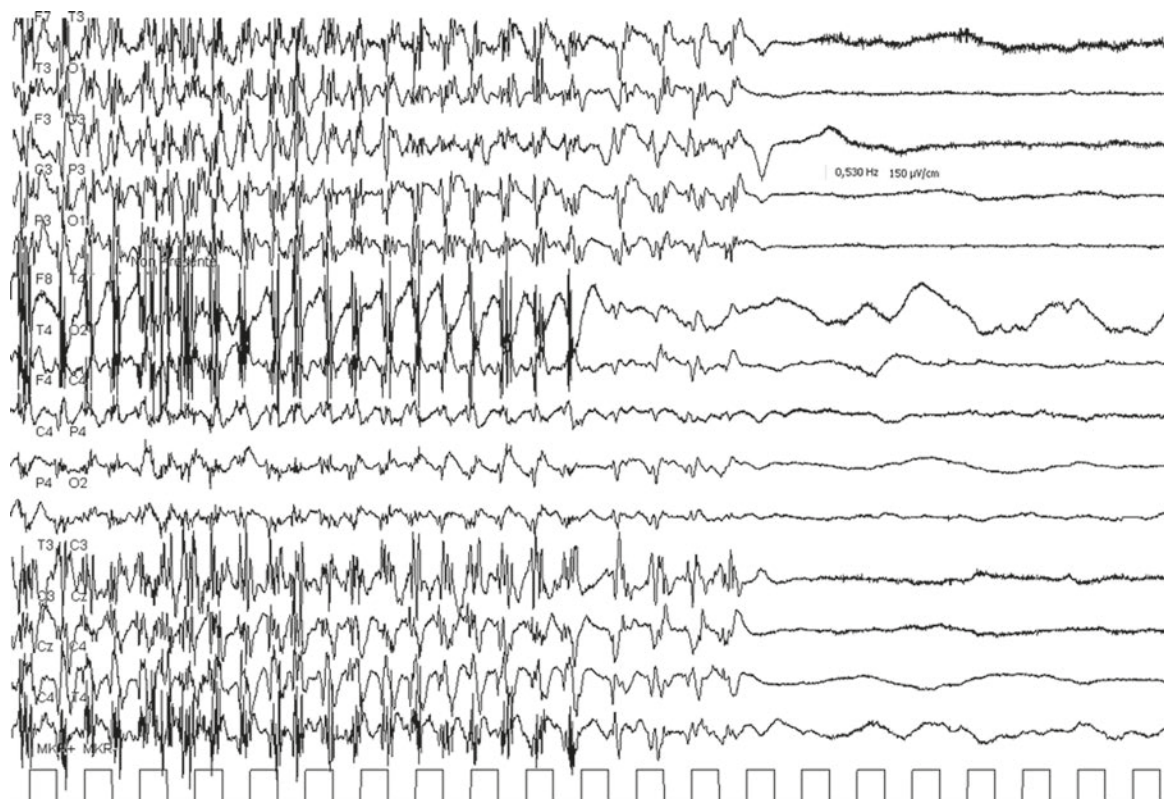
**Fig. 32.3** Same patient as in Fig. 32.1. End of the crisis. Abrupt disappearance of both EEG and artifactual activity without significant asymmetries in post-crypt. The amplification of the path used to visualize the crisis, however, makes it difficult to correctly evaluate the underlying activity





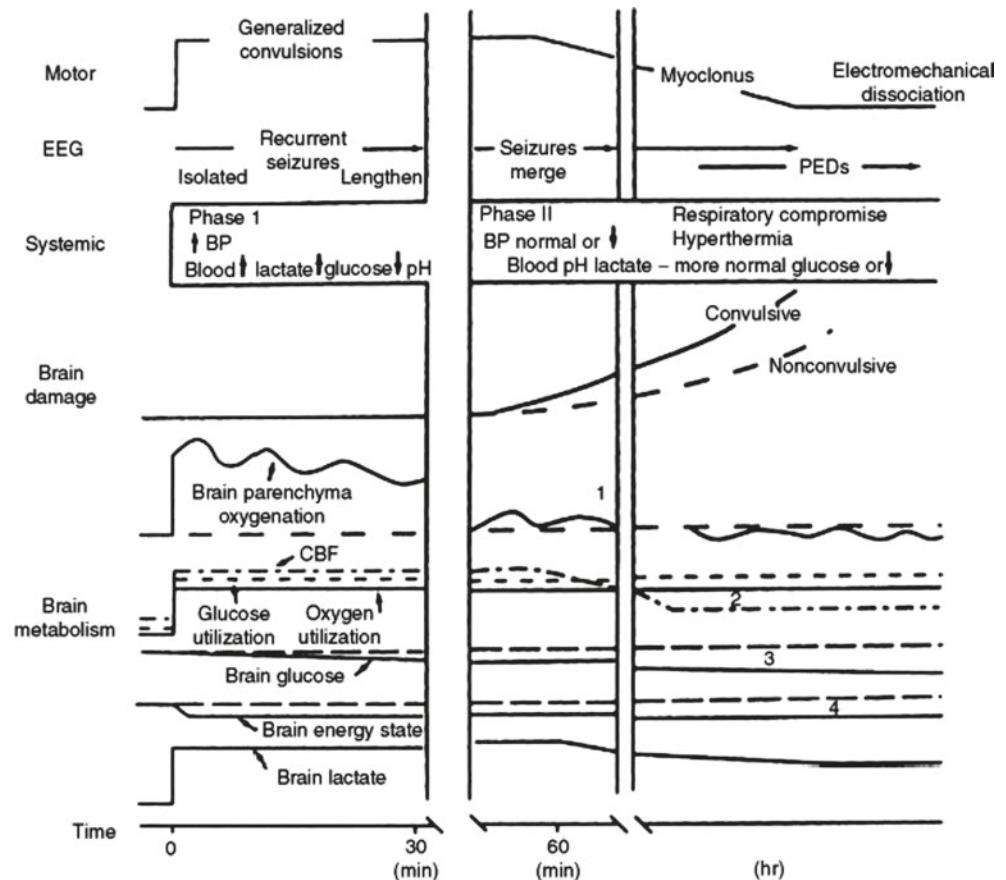
**Fig. 32.4** Continuous epileptic activity in a 68-year-old patient with a metastatic lesion in left temporal area. Initially he is clinically with acinetetic mutism. The background is asymmetric with rhythmic, irregular delta activity on the left hemisphere with fast frequency and spike

waves with partial contralateral diffusion. The appearance of adversary seizure with rapid secondary generalization is characterized by an attenuation of the slow components rather than an increase of the rapid ones



**Fig. 32.5** Continuous epileptic activity. Same patient as in Fig. 32.4. End of the secondarily generalized seizure. Sudden disappearance of epileptiform anomalies subjected to muscular artifacts. Disappearance also of the previous continuous activity

**Fig. 32.6** Modified scheme from the original by Lothman on the progressive pathophysiological alterations induced by the epileptic status. (Modified by: Lothman EW Neurology 1990: 40 (Suppl. 2): 13–23, with permission)



or, more frequently, the sum of all these factors. Some studies seem to support this hypothesis. Studies on experimental models [19] (Fig. 32.6) indicated that SE should be considered as a dynamic process that recognizes stereotypical stages. Not only the EEG pattern but also the clinical phenomenology demonstrate a progressive disappearance of evident seizures. The more or less complex ictal manifestations progressively give way to the decline of cortical functions and to clonic contractions in more limited body areas [20]. In summary, from the literature it can be concluded that a complex clinical-EEG pattern would be established. The progressive systemic and local complications of the SE would take precedence over the typical aspects of the seizures up to a sort of “electromechanical” dissociation.

### 32.2.1.2 Tonic SE

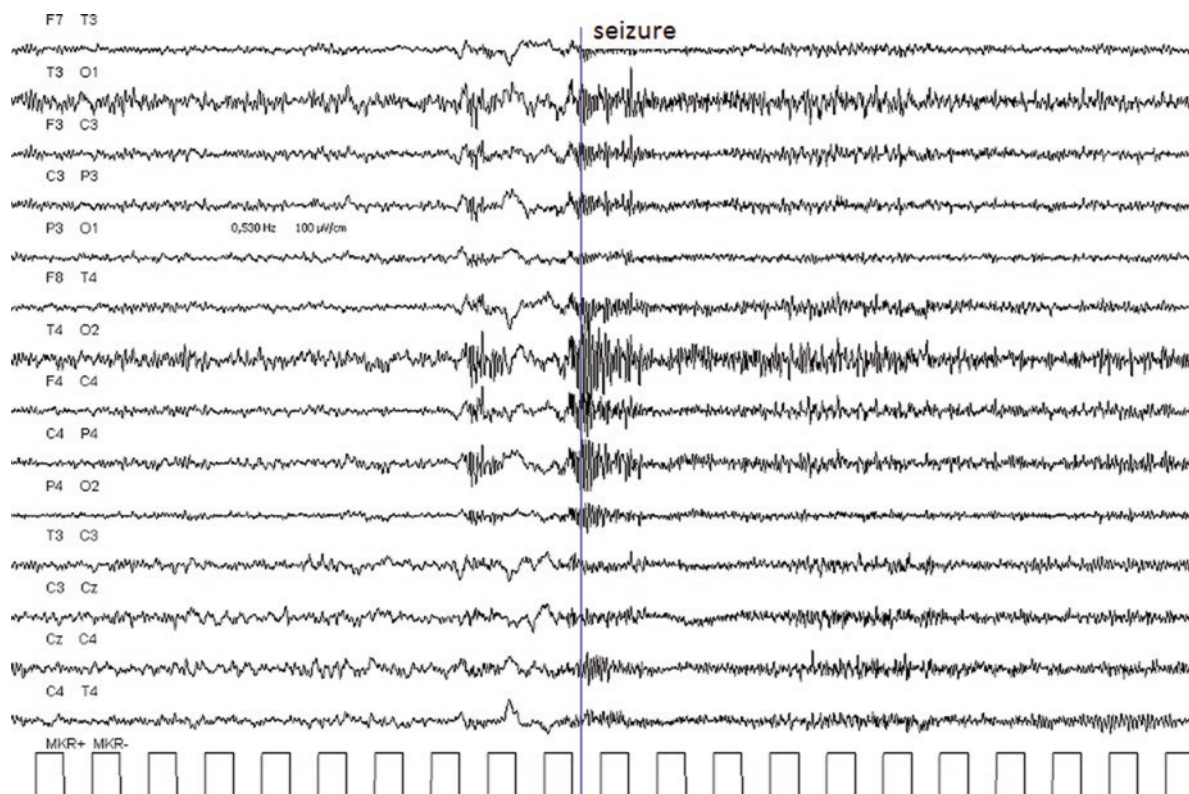
It appears usually in Lennox-Gastaut syndrome, but some cases are described also in idiopathic generalized epilepsies [21]. It is characterized by tonic seizures affecting a more or less large body districts and seizures with few clinical manifestations like winking, deviation of the ocular globes, or only respiratory changes. The single seizures have a variable duration, but generally they last less than 1 min. They appear

in both wakefulness and sleep state and may present a frequency of more than 60 episodes per hour. The impairment of consciousness is variable, and the SE, usually resistant to treatment, can last up to 4 months. Usually there are no permanent deficits at the end of the SE. The EEG is fundamental for the diagnosis. This SE can occur with generalized repetitive runs of polyspikes at high frequencies of 16–20 Hz, beginning with low voltage and increasing high voltage (100 microV) and at 10 Hz recruiting rhythm of high voltage from onset. The trait of polyspikes can be interspersed with slow waves (Fig. 32.7).

### 32.2.1.3 Myoclonic SE

It is characterized by the presence of myoclonic manifestations not localized to a specific body district and without other precise features (including impairment of consciousness). For this reason, it is difficult to consider it as an unique entity, even according to Gastaut. Shorvon classifies this according to the clinical contexts or epileptic syndrome in which it occurs (idiopathic and symptomatic generalized epilepsies, progressive myoclonic, etc.). The myoclonic SE in coma patients is of particular importance. This is usually sign of severe systemic and widespread diseases affecting





**Fig. 32.7** Generalized tonic status epilepticus in a 23-year-old patient with a previous diagnosis of symptomatic generalized epilepsy. Registration after sleep deprivation. The EEG during the falling asleep phase highlights the appearance of bilateral, symmetrical, and peak of rapid activity on the posterior regions and with a progress that is only

partly recruited and indicative of a tonic seizure. In the next hour of the recording time, similar frames of variable duration from 7 to 12 s were repeated with an interval less than 10 min. The clinical correlate was a modest tonic flexion movement of the head and trunk

the CNS, cerebral anoxic-ischemic disorders, systemic metabolic disorders and encephalopathies due to physical agents, and inflammatory or degenerative diseases. Within the myoclonic SE, other seizures often occur like tonic-clonic, (only) tonic, or (only) clonic.

It should be noted that in postanoxic encephalopathies, seizures can be triggered by stimuli and that the appearance of epileptic manifestations is in any case described as an unfavorable prognostic factor.

In myoclonic SE, even if the myoclonic manifestations are often very limited and lateralized, the subtle SE with few motor symptoms must be included.

### 32.2.2 Focal SE

In the past, the focal SE was usually divided into “simple partial status” and “partial complex status.” The distinction between the two clinical conditions was made in analogy with the old classification of epileptic seizures, based on the presence or absence of consciousness. Unfortunately, the

term consciousness has a non-univocal meaning, and this is the reason why the distinction between the two clinical phenomena has recently been questioned. The historical reason for this subdivision is strictly linked to the old hypothesis of a temporal localization of the conscience disorder.

Theoretically, it is possible that for each kind of partial seizure, there is at least one kind of SE consisting of a recurrence of that seizure over time. In clinical practice some SE types are more easily found: the focal motor, the sensory, the aphasic or dysphasic, the visual, and the vegetative status. Considering patients with severe conscience and vigilance disorders, in clinical practice it is common to encounter focal critical EEG patterns without evident clinical correlation.

#### 32.2.2.1 Focal Motor SE

The seizures are characterized by the recurrence of partial motor seizures with variable clinical characteristics depending on the motor area involved, not necessarily with a Jacksonian march but, in any case, without loss of consciousness or vegetative symptoms both during seizures and in

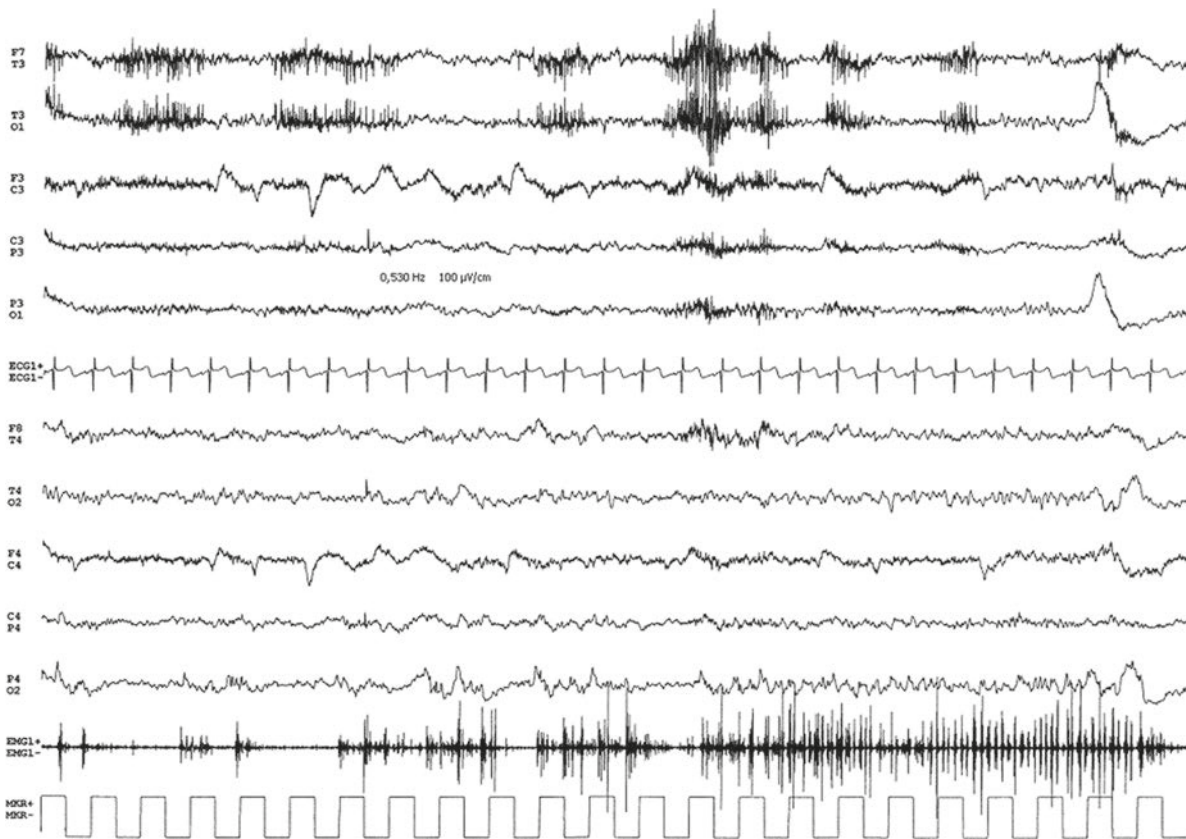
intercritical periods. In some cases, the epileptic manifestations occur with repetitive sequence of single myoclonic contractions limited to a body district. Those manifestations could be either a part of an SE with well-differentiated recurring single seizures or the only evident and continuous element of the epileptic condition. This last type of manifestation is usually known as *continuous partial epilepsy* or *Kojevnikov syndrome*, and it is symptomatic of acute CNS injury or of a progressive encephalopathy [22]. The term “subtle” has been introduced to define those partial motor status (single, repetitive clones, affecting a body district, and ocular globes) that arise in patients in a coma; for this reason the “subtle” SE must not be inserted in the simple partial ones. In some patients, clinical seizures occur with critical EEG patterns with “recruiting” characteristics affecting the motor area. In some other conditions, the EEG pattern may be more masked. If the SE presents with single myoclonic manifestations, the EEG pattern is often represented by periodic discharges that not necessarily involve the motor area (Figs. 32.8 and 32.9).

### 32.2.2.2 Dysphasic or Aphasic SE

The diagnosis is based on the occurrence of a speech disorder that could be either a paroxysmal disorder with episodes interspersed with a complete recovery of the language or a more stable clinical manifestation that is maintained even in intercritical phases [23–28]. EEG support is essential to distinguish this from other clinical conditions with similar symptoms. EEG seizures do not have any peculiar characteristics, except for the localization on the language (Fig. 32.10) areas (Figs. 32.11, 32.12, 32.13, and 32.14).

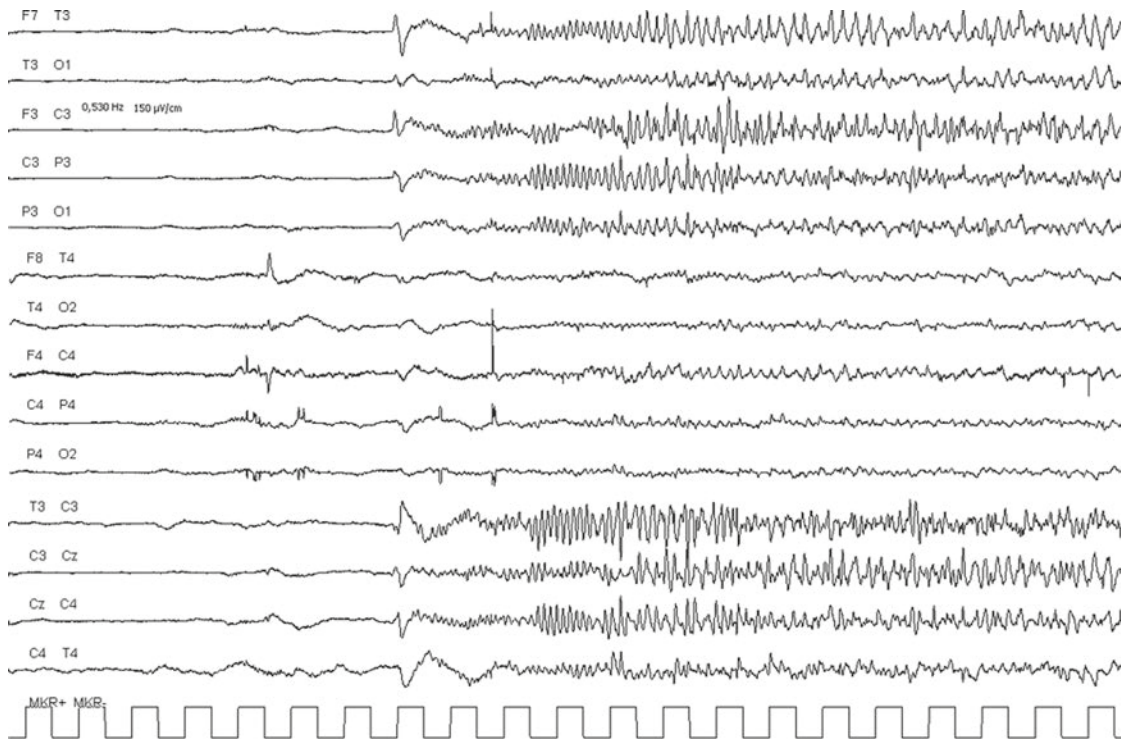
### 32.2.2.3 Focal Sensory Status Epilepticus

The characteristics of the seizures are obviously connected with the involvement of the sensory area, but descriptions of this type of SE in the literature are rare [29]. Gastaut expressed his doubts on the need to identify as SE also those conditions of continuous dysesthesias accompanying seizures with a clear involvement of the somatosensory projection areas.



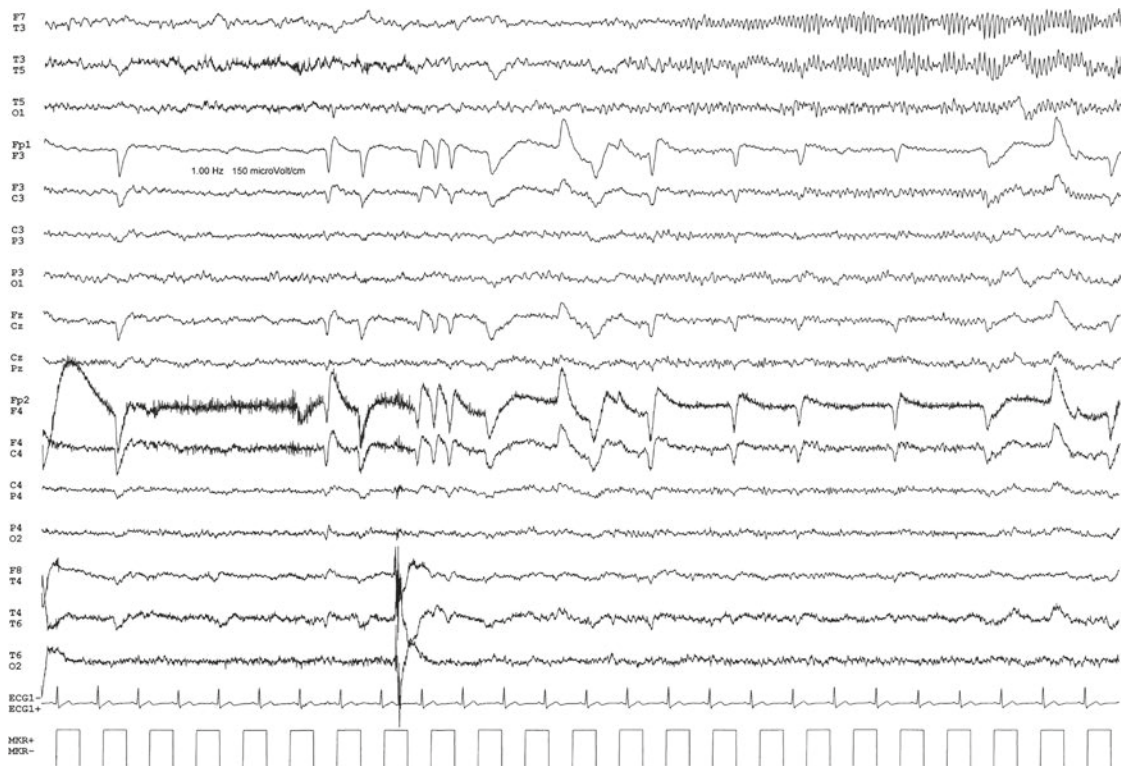
**Fig. 32.8** Motor focal epileptic status in a 78-year-old patient with a previous lesion in the right frontoparietal region. Since a few hours, the appearance of myoclonic manifestations in the left upper limb was only at times collected in a shorter sequence forming a focal seizure. EEG (electromyogram [EMG] m. left brachial biceps), normal organization

of the left hemisphere, while on the right it is observed an excess of irregular theta components with maximum expression on temporo-occipital. The theta components (probably non-artifactual) accompanied the recording of the EMG activity with a discrete temporal correlation only during the longest sequence



**Fig. 32.9** Focal epileptic status in a 59-year-old patient without major pathological early events, with sudden onset of adverse episodes and only the first one with secondary generalization. Subsequent negative assessments for diseases affecting the central nervous system. Examination performed 1 h after the administration of benzodiazepines

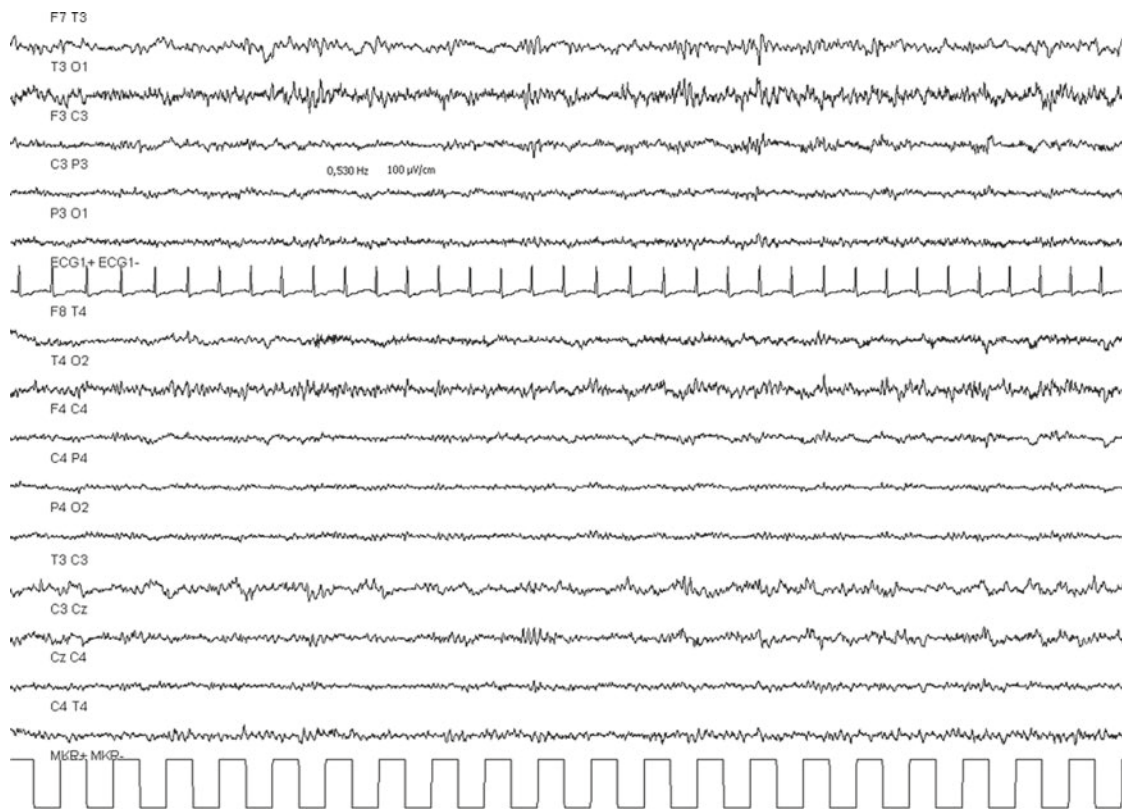
in the emergency department. Patient in a coma without significant clinical manifestations. The EEG path shows the appearance of a seizure with recruited activity in a frontocentral left onset. Similar episodes have occurred two more times before the modification of therapeutic attitudes



**Fig. 32.10** Focal aphasic SE in a 73-year-old patient with a neoplastic lesion in the area of left temporal cortex. Two days after diagnostic biopsy was done. Continuous short episodes of aphasia lasting less than

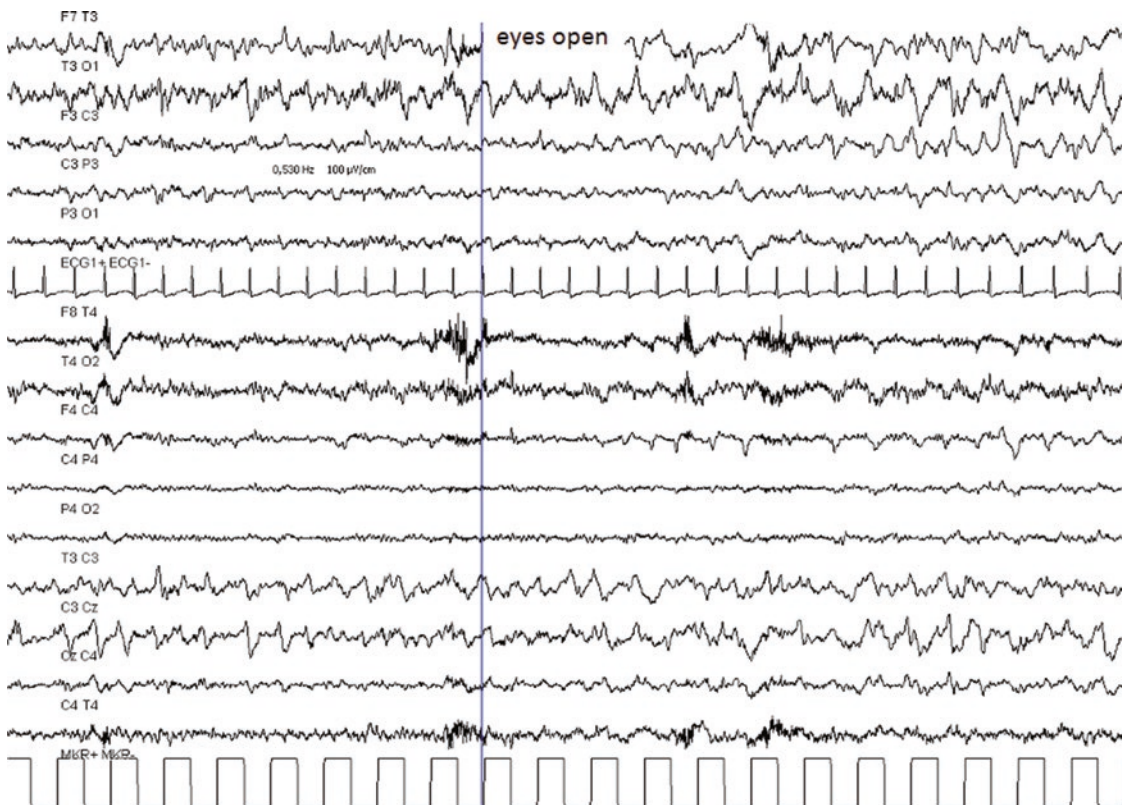
1 min. The left temporal area shows the presence of a sudden appearance of focal seizures with evolving spatiotemporal features





**Fig. 32.11** Focal aphasic epileptic status in a 64-year-old patient with appearance from some hours of confusion and short-term transient episodes of expressive aphasia. Previous left-handed temporal infarct

lesion. Right-handed. The right hemisphere shows an organization within normal limits. On the left, a minimum progressive increase of the slow temporal arrhythmic components

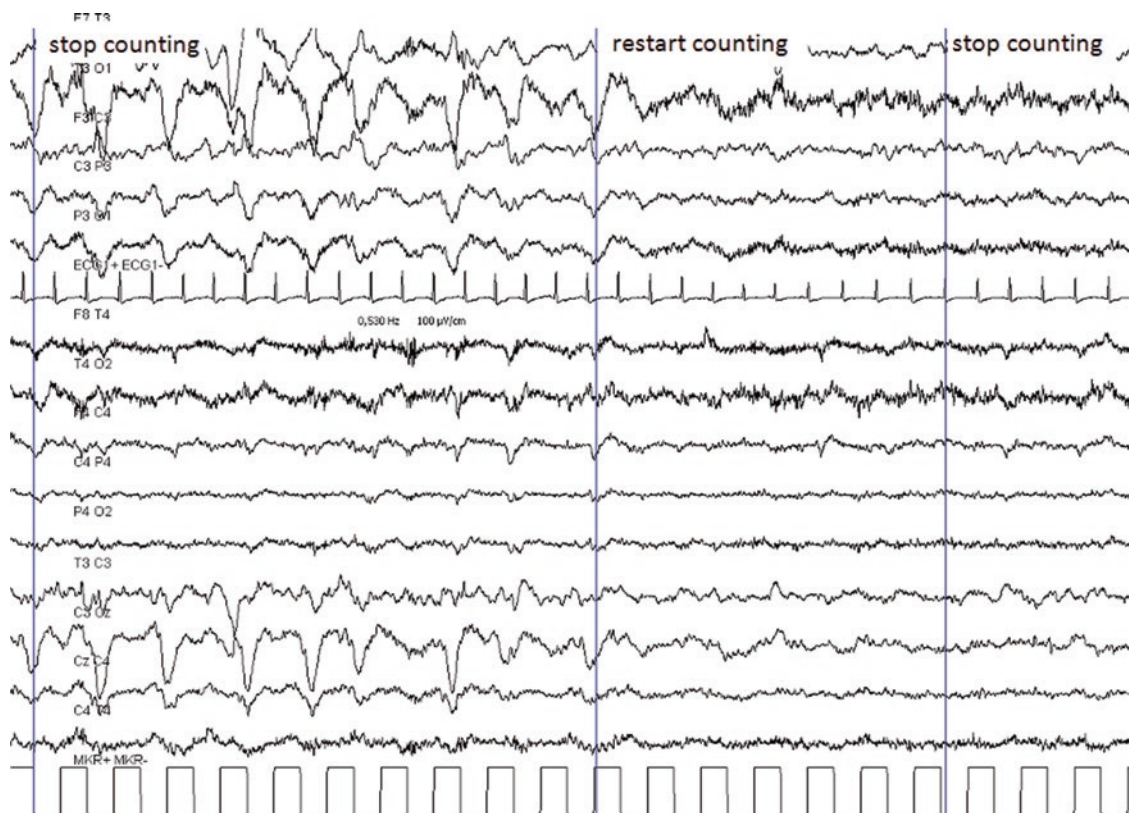


**Fig. 32.12** Focal aphasic epileptic status. Same patient as in Fig. 32.11 (sequence in timeline). Development of a left critical temporal EEG with subjective or objective clinical manifestations





**Fig. 32.13** Aphasics focal epileptic status. Same patient as in Fig. 32.11 (sequence in time line). Continuation of the seizure without clear clinical findings even if the patient is asked to count



**Fig. 32.14** Aphasics focal epileptic status. Same patient as in Fig. 32.11 (sequence in time line). End of seizure concomitant with the end of a temporary inability to count. On the temporal regions, in the post-critic phase, arrhythmic delta components are not present before the seizure

#### 32.2.2.4 SE with Visual Seizures

It must refer to very simple visual elements and not to hallucinations or complex visual illusions. If it is defined in this manner, the phenomenon is described as extremely rare.

#### 32.2.2.5 Autonomic SE

Its existence as a phenomenon, which can manifest itself even without more evident signs, is obviously debatable. Vomiting and headache may be accompanied by focal seizures; it is considered possible the abdominal pain as the only symptom of a seizure that may occur as an SE. Gastaut reports the case of a patient in whom, in the context of neurophysiological diagnostics for “abdominal seizures” [30], an SE has been observed for some hours with EEG demonstration of the seizures.

#### 32.2.2.6 Unilateral or Erratic SE

This SE could be seen only in children.

---

### 32.3 Diagnostic Criteria of Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE)

The Nonconvulsive Status Epilepticus (NCSE) on the basis of the clinical correlation can be distinguished between generalized and focal (without prominent motor symptoms) [31].

#### 32.3.1 Historical Background

##### 32.3.1.1 Generalized NCSE

Traditionally were distinguished the “absence SE” and the “atonic and acinetic SE”. In the “absence SE,” the typical absence status and the atypical absence status are differentiated. The clinical manifestations are characterized by a situation of lapses in awareness, sometimes with staring. The contact with the environment is more or less complete, such as it is easily confused with many other epileptic and non-epileptic conditions. Usually this type of SE is related to generalized idiopathic or symptomatic epilepsies.

The typical absence status occurs in children or adolescents with idiopathic generalized epilepsy in which these clinical features appears in the presence of repeated sequences of spike-and-wave complexes with an average frequency of 3 Hz. The atypical one occurs in patients with symptomatic generalized epilepsy in which the EEG pattern is characterized by continuous spike-and-wave complexes at frequencies lower than 3 Hz. Clinical signs might be also different, and variable tonic, atonic, or myoclonic manifestations may be present. In some patients the continuous discharges of sharp wave/slow waves are replaced by a mod-

ification of the background with a theta or delta activity, on which an overlapping discharge of activity at 10 Hz or occasional burst of spike-and-wave complexes occurs (Figs. 32.15, 32.16, and 32.17).

This category should also include absence status with prolonged confusional statuses, usually occurring in women after menopause or related to an abrupt withdrawal of benzodiazepine therapy in patients without prior history of epilepsy. In these patients, absence status are often the only epileptic clinical feature. The first EEG characteristic that can be noticed is the gap between the marked alteration of the background activity and the few clinical symptoms. Epileptiform transients have a variable morphology, except for those NCSE in idiopathic epilepsies, and in these cases, the SE expresses itself with regular spike-and-wave complexes at 3 Hz frequency. In the other cases, the transients are irregular complexes of atypical spike-and-wave (not at 3 Hz) or polyspike-wave whose frequency can vary from 1.5 to 4 Hz, without evident clinical manifestations. The sequences of these transients are of variable duration and may be more or less interspersed with normal background activity or pathologic lateralized activity.

##### 32.3.1.2 Focal Status Without Prominent Motor Symptoms (Partial Complex SE)

In 1975, Gastaut and Tassinari [16] suggested that there might be two clinical forms of focal or partial complex SE (i.e., with a modification of consciousness). The first type (cyclic) (Figs. 32.18, 32.19, 32.20, and 32.21) required the presence of repetitive focal “complex” seizures from the clinical point of view clearly related with psychomotor, psychosensory, or psycho-affective symptoms. In the second type (noncyclic), the clinical condition was stable with a period of mental confusion or psychiatric symptoms. In the last, there were frequently behavioral automatisms that, even if not clearly organized in seizures, could recall epileptic symptoms without a clear recovery of a normal mental state.

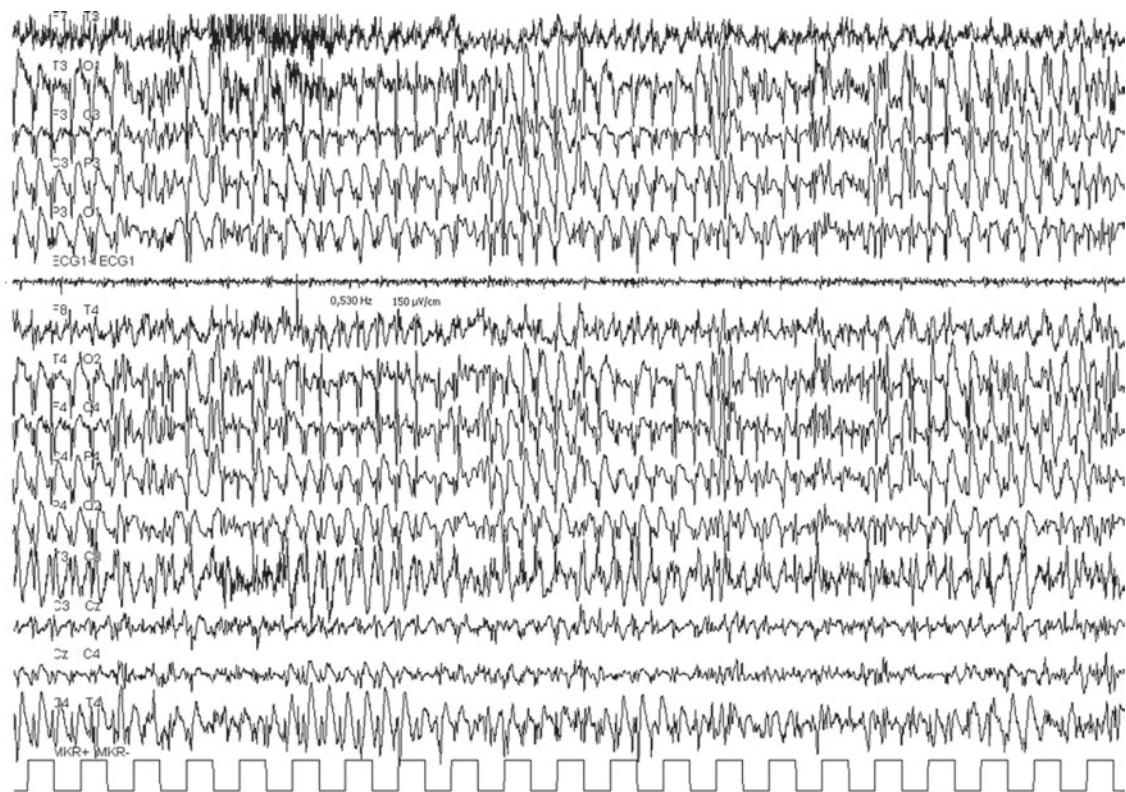
Later Treiman and Delgado-Escueta [32] described three possible EEG features to make the diagnosis:

1. Recognizable EEG patterns.
2. Evident response to the administration of benzodiazepines e.v.
3. Intercritical EEG with stable focal epileptiform anomalies (usually with frontal or temporal localization) (Fig. 32.22).

#### 32.3.2 Current Diagnostic Criteria

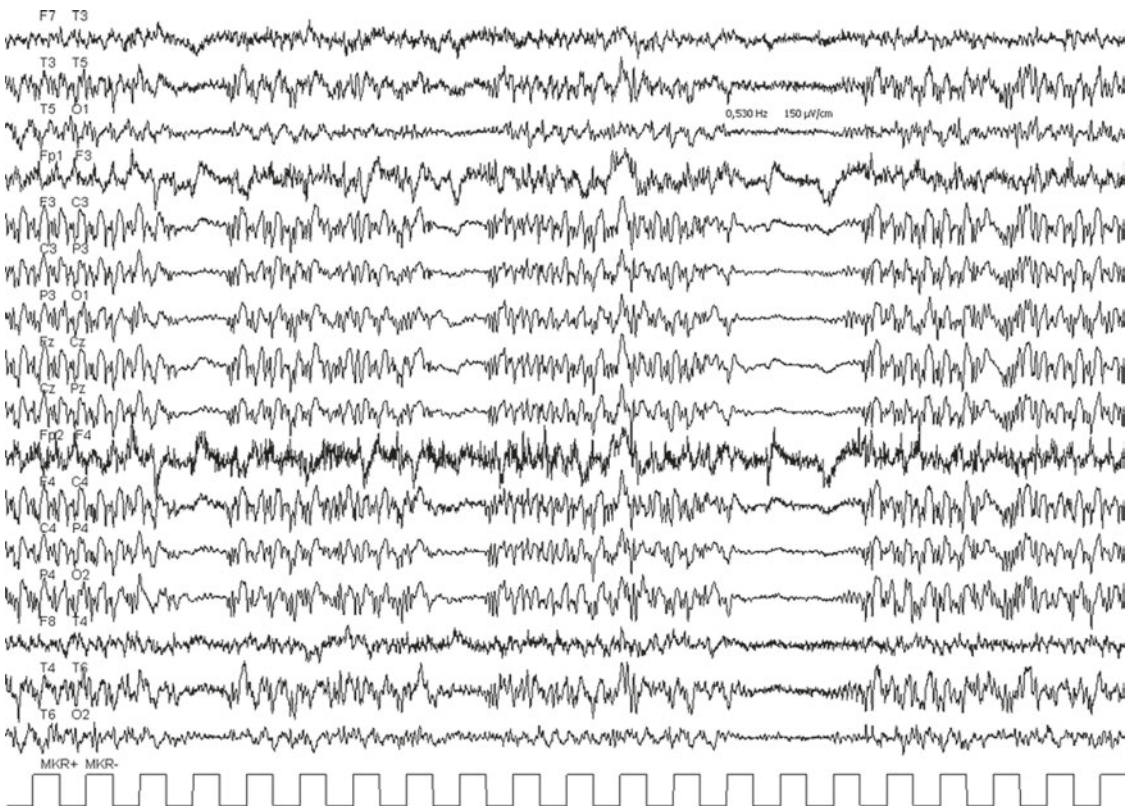
In 1994 Granner and Lee [33] described EEG aspects of a large series of patients with also clinical features suggestive for NCSE described as a state with slowness in behavior and





**Fig. 32.15** Epileptic status of absence in a 35-year-old patient without clear precedents of epilepsy. Recent, abrupt withdrawal of benzodiazepine therapy. Slow down, confused. EEG: continuous, irregular, sym-

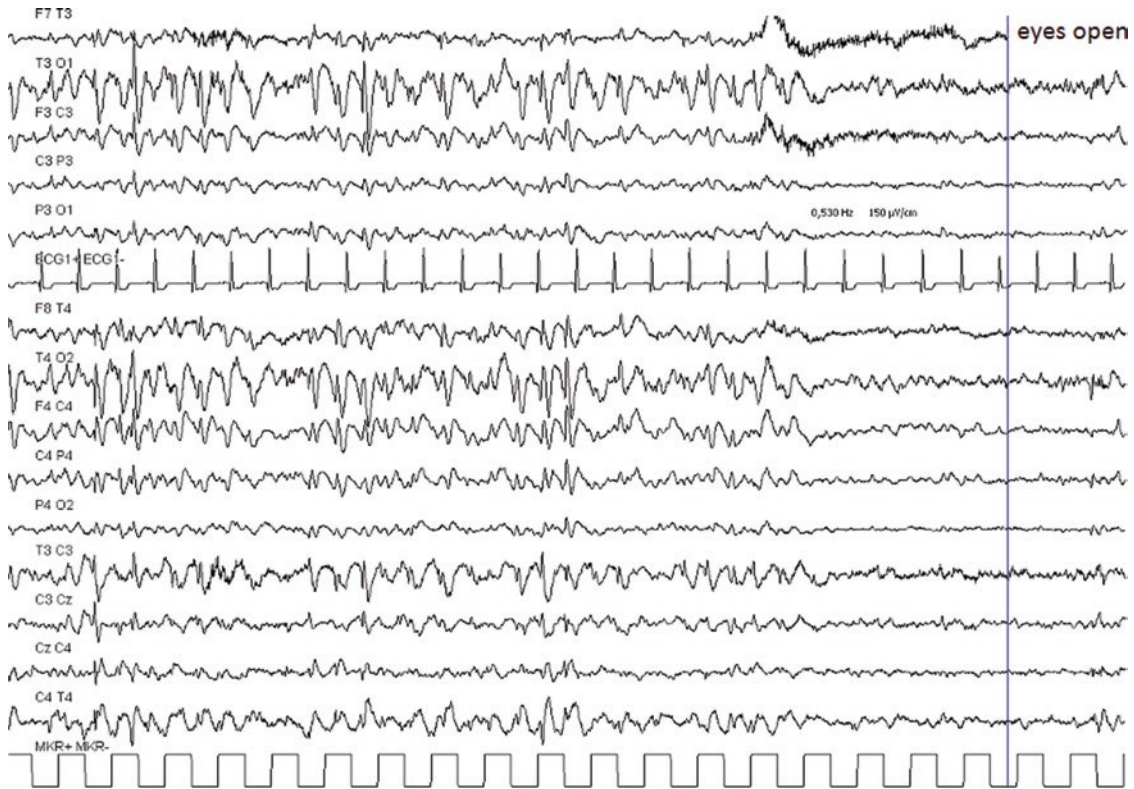
metric pick and poly-peak wave complex with maximum frontal expression and a prevalent frequency at 3.5 Hz



**Fig. 32.16** Epileptic status of absence in a 57-year-old patient without previous episodes of epilepsy. Confusion state with sudden onset in full well-being. Brain MR not significant. EEG: poly-peak wave complex, symmetrical, diffuse projection, better expressed on the anterior regions

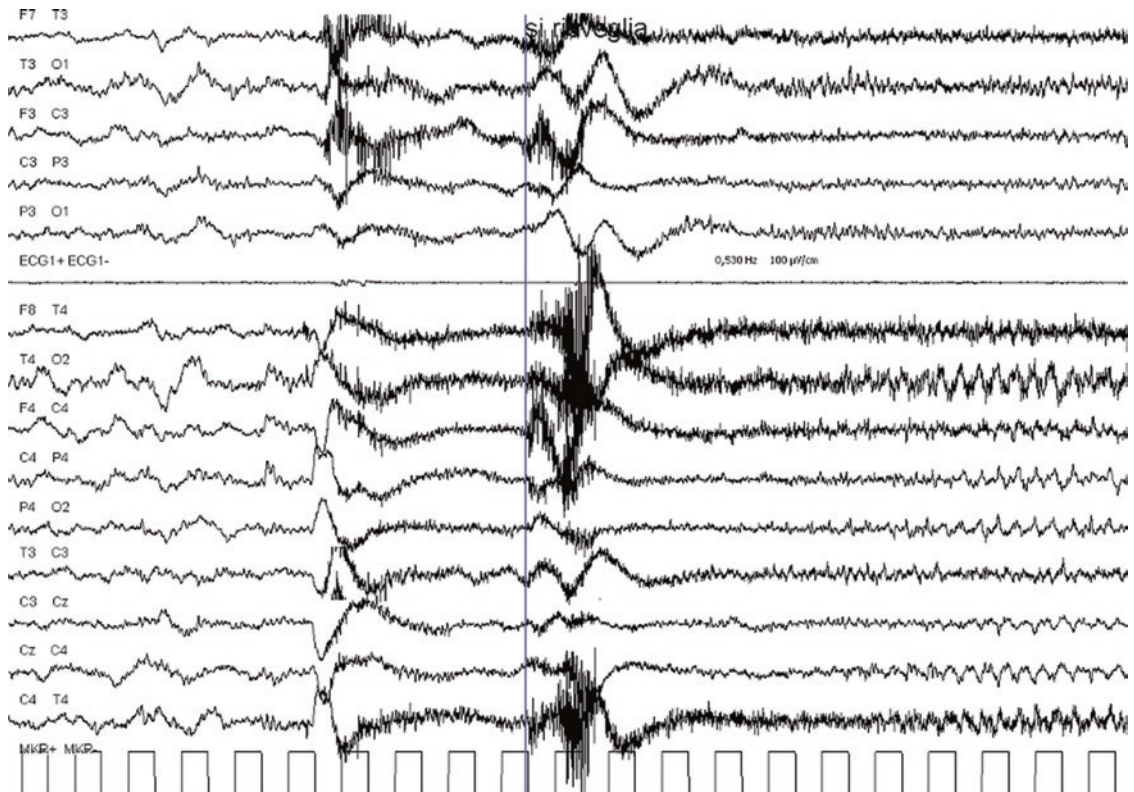
and with a prevalent frequency of 3.5–4.0 Hz. The pathological activity is collected in sequences of a few seconds and separated by intervals of 1–3 s with recovery of a normal background activity





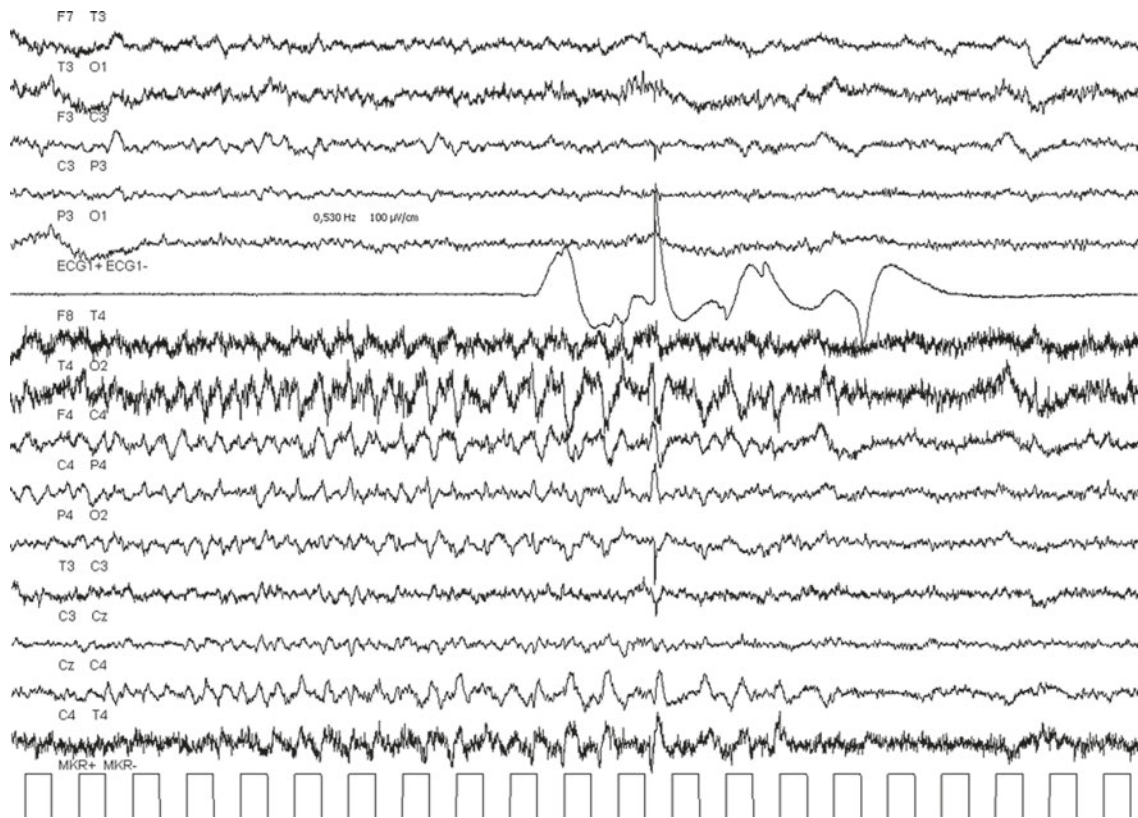
**Fig. 32.17** Epileptic status of atypical absence in a 47-year-old patient with a previous diagnosis of symptomatic generalized epilepsy. For a few days, modest increase of psychomotor retardation after reduction of therapy pre-

scribed for ataxia and somnolence. EEG: continuous complex slow wave, bilateral and synchronous more evident on the posterior regions. The pathological activity presents a temporary suspension after the opening of the eyes

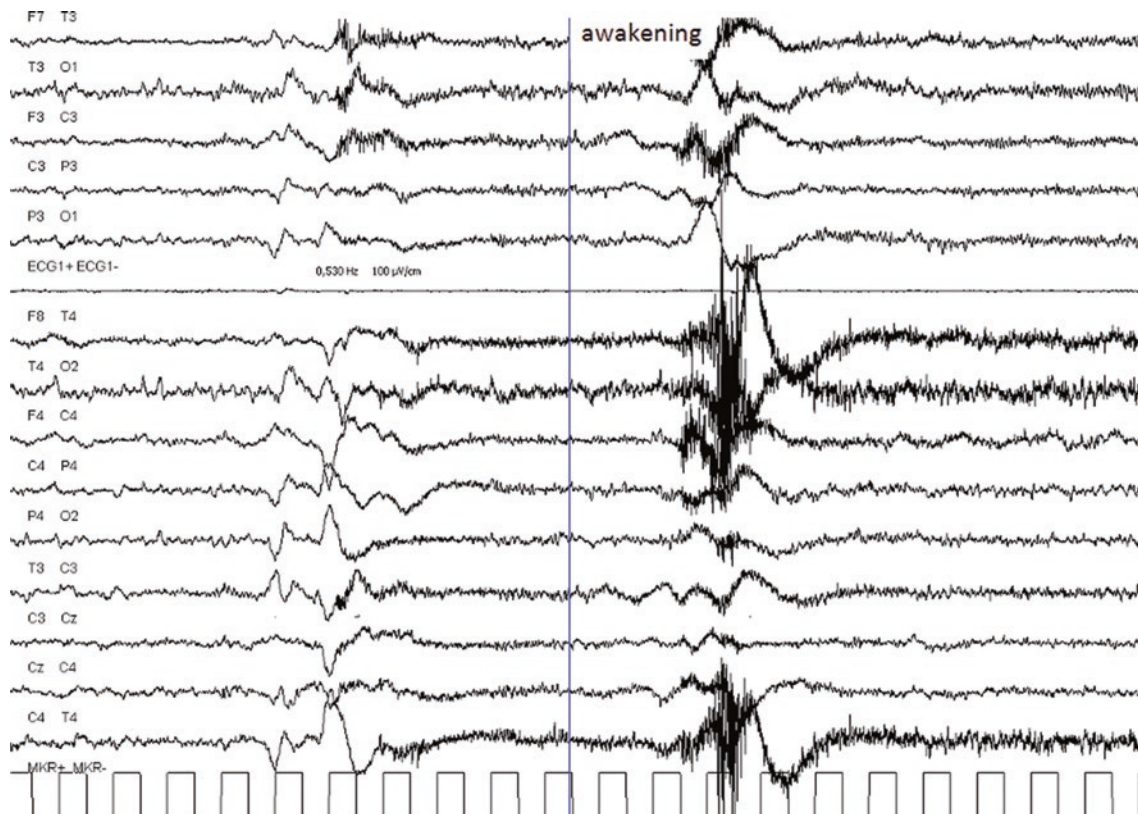


**Fig. 32.18** Epileptic status in limbic encephalitis in a 72-year-old patient with a progressive decay of superior cortical functions for about 15 days. Episodes are reported during which the patient seems to present visual hallucinations preceded by abrupt dystonic facial movements. The recording in sleep shows an abrupt electroencephalographic

awakening without certain pathological characteristics. After the appearance of artifactual linked to a short, abrupt tonic contraction of the left side of the face, a “recruiting” picture of activity with a right center-temporal onset corresponds to which, from the clinical point of view, corresponds to a motor stop without automatisms



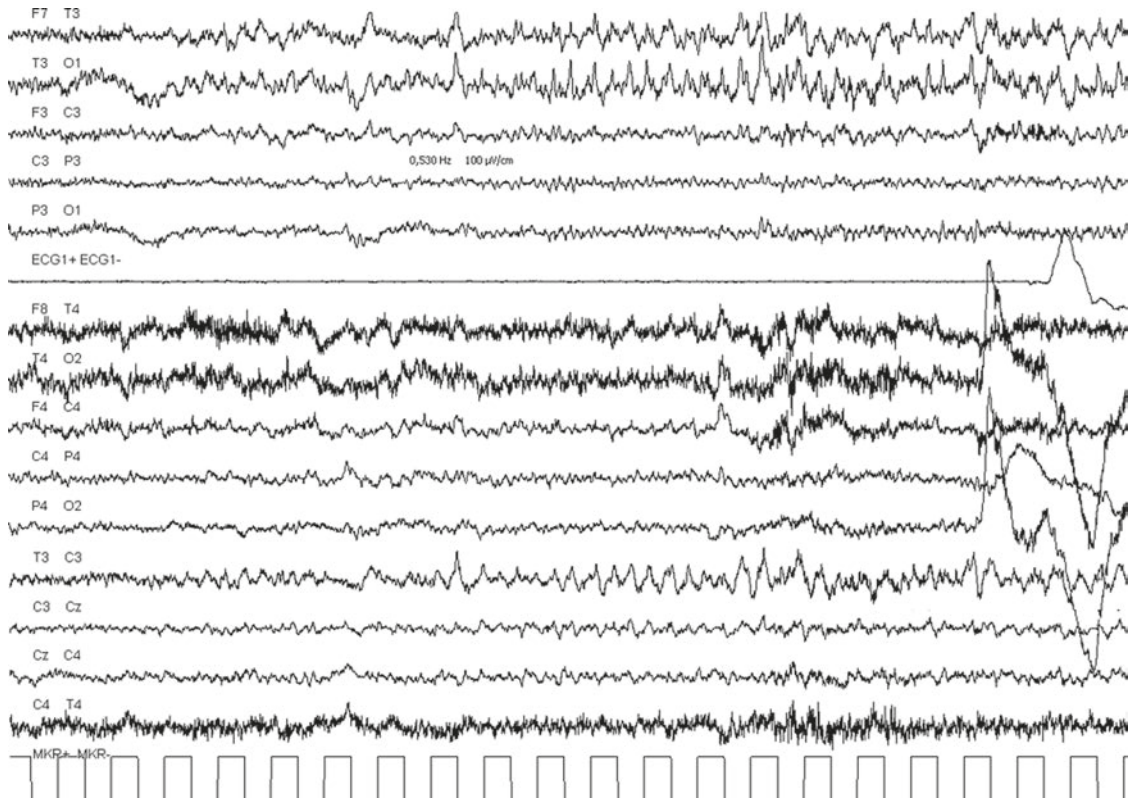
**Fig. 32.19** Epileptic status in limbic encephalitis. Same patient as in Fig. 32.18. End of right central-temporal seizure



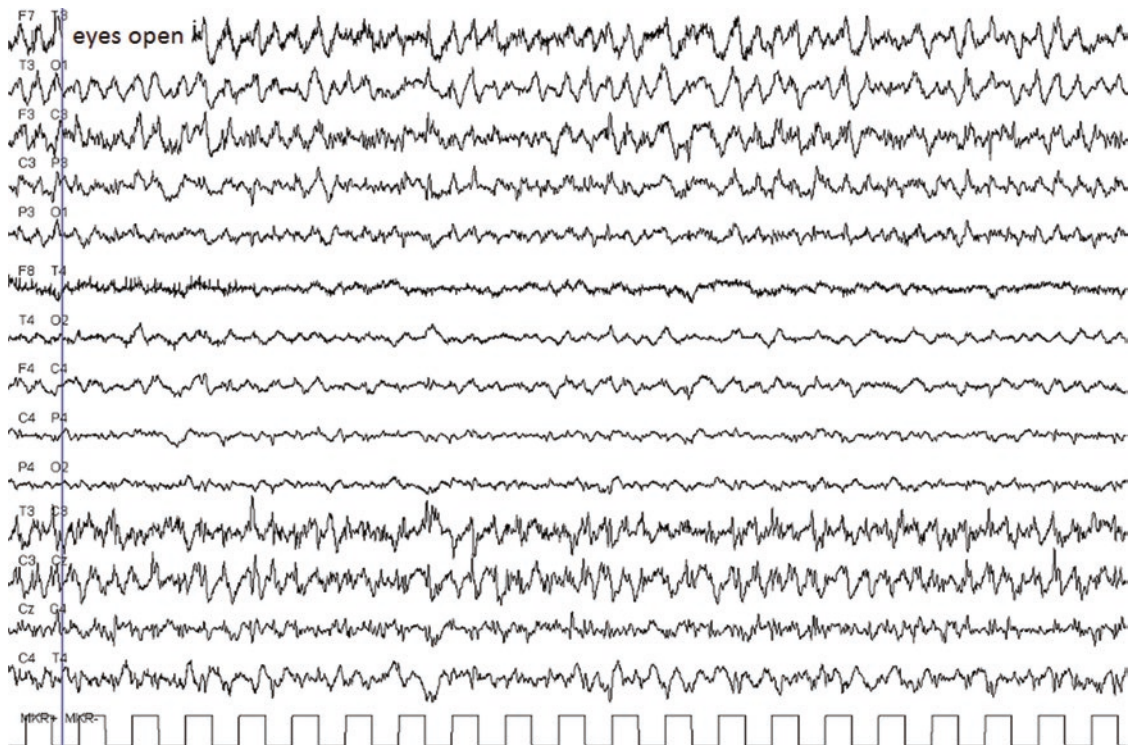
**Fig. 32.20** Status epilepticus in limbic encephalitis. Same patient as in Fig. 32.18, 15 min later. The initial sequence of events is substantially analogous to that of the previous seizure, including the tonic contraction of the always right side of the face. The right derivations maintain

a prevalence of theta components, while on the left a non-congruous alpha activity is organized on the posterior regions with the usual organization of the patient's path but similar to the one of previous seizure





**Fig. 32.21** Epileptic status in limbic encephalitis. Same patient as in Fig. 32.18. Development of the seizure on the left temporal regions with substantially overlapping of clinical manifestations



**Fig. 32.22** Continuous epileptic activity in a 59-year-old patient with continuous adverse episodes and occasional secondary generalization. Apparently vigilant, not responsive after treatment with benzodiazepines.

The left hemisphere has a continuous, rhythmic, 1.5 Hz delta activity over which alpha and continuous beta components overlap





**Fig. 32.23** Continuous epileptic activity with attenuations in a 59-year-old patient with SE with left focal seizures and on therapy with phenytoin and benzodiazepine. Of note continuous periodic anomalies

relatively regular on which short periods of “attenuation” of the graphoelements are inserted

mentation, confusion, and sometimes stupor and coma. They describe three different distributions of activity (generalized, focal, generalized with some focal aspect) and four EEG patterns (spike-and-wave, atypical spike-and-wave, multiple spike-and-wave, and rhythmic delta with intermittent spikes). The persistence of this activity can vary over the time. The EEG activity was not organized in single seizure but appears like a continuous epileptiform activity or persistent with brief breaks (Fig. 32.23) or intermittent. They also provided some information about the modification of SE after administration of benzodiazepine [34].

In 1996 Young et al. [34] proposed a different method of diagnosis of NCSE based on EEG features. These was partially modified in 2005 by Chong and Hirsch [35]. They claimed some EEG characteristics as essential to indicate the presence of this kind of status. NCSE is present if any pattern satisfying any one of the following three primary criteria:

1. Repetitive generalized or focal spikes, sharp waves, spike-and-wave, or sharp-and-slow wave complexes at  $\geq 3/s$ .
2. Repetitive generalized or focal spikes, sharp waves, spike-and-wave, or sharp-and-slow wave complexes at  $< 3/s$  and the secondary criterion.
3. Sequential rhythmic, periodic, or quasiperiodic waves at  $1/s$  and unequivocal evolution in frequency (gradually increasing or decreasing by at least  $1/s$ , e.g., from 2 to  $3/s$ ), morphology, or location (gradual spread into or out

of a region involving at least two electrodes). Evolution in amplitude alone is not sufficient. Change in sharpness without other change in morphology is not adequate to satisfy evolution in morphology.

The secondary criterion is “significant improvement in clinical status or appearance of previously absent normal EEG patterns (such as a posterior dominant rhythm) temporally coupled to acute administration of a rapidly acting AED. Resolution of the ‘epileptiform’ discharges leaving diffuse slowing without clinical improvement and without appearance of previously absent normal EEG patterns would not satisfy the secondary criterion.”

Subsequently Sutter and Kaplan [36] suggested to consider the diagnosis of a NCSE with six different patterns.

1. Frequent or continuous focal electrographic seizures, with ictal patterns that appear and disappear with change in amplitude, frequency, and/or spatial distribution.
2. Frequent or continuous generalized spike-and-wave discharges in patients without a previous history of epileptic encephalopathy or epilepsy syndrome.
3. Frequent or continuous generalized spike-and-wave discharges, which showed significant changes in intensity or frequency (usually a faster frequency) when compared to baseline EEG, in patients with an epileptic encephalopathy or epilepsy syndrome.

4. PLEDs or BIPEDs that occurred in patients in a coma herein after a generalized tonic-clonic status epilepticus (subtle status epilepticus).
5. EEG patterns that were less easy to interpret including frequent or continuous EEG abnormalities (spikes, sharp waves, rhythmic slow activity, PLEDs, BIPEDs, GPEDs, triphasic waves) in patients whose EEGs showed no previous similar abnormalities, in the context of acute cerebral damage (e.g., anoxic brain damage, infection, trauma).
6. Frequent or continuous generalized EEG abnormalities in patients with epileptic encephalopathies in whom similar interictal EEG patterns were seen but in whom clinical symptoms were suggestive of NCSE.

Kaplan et al. [31] subsequently resume the hypothesis with some clarifications.

In patients without a known epileptic encephalopathy:

1. Repetitive generalized or focal spikes, polyspike, sharp waves, spike-and-wave, or sharp-and-slow wave complexes at  $>2.5/s$ .
2. Above, with discharges  $<2.5/s$  but with EEG and clinical improvement after rapid onset antiepileptic drugs, typically BZPs. Testing for patient responsiveness and improvement in EEG, increases in EEG reactivity, and appearance of EEG background activity.
3. Above, with discharges  $<2.5/s$  with focal ictal phenomena (e.g., facial twitching, gaze deviation, nystagmus, limb myoclonus).
4. Rhythmic waves (theta-delta) at  $>0.5$  Hz with:
  - (a) Incrementing onset (increase in voltage with increase or decrease in frequency).
  - (b) Evolution in pattern (increase or decrease in frequency ( $>1$  Hz), or location [changes in discharge voltage (amplitude) or morphology are not sufficient]).
  - (c) Decrementing termination (voltage or frequency).
  - (d) Post-PED background slowing or attenuation. A, b, and c may be acutely abolished by IV BZPs.

In patients with known epileptic encephalopathy:

1. Frequent or continuous generalized spike-and-wave discharges, which show an increase in profusion or frequency when compared to baseline EEG with observable changes in the clinical status.
2. Regression (improvement) of clinical or EEG features with IV BZPs.

Finally, Beniczky et al. first [37] and then M. Leitinger et al. [38] added some clarifications concerning the modalities

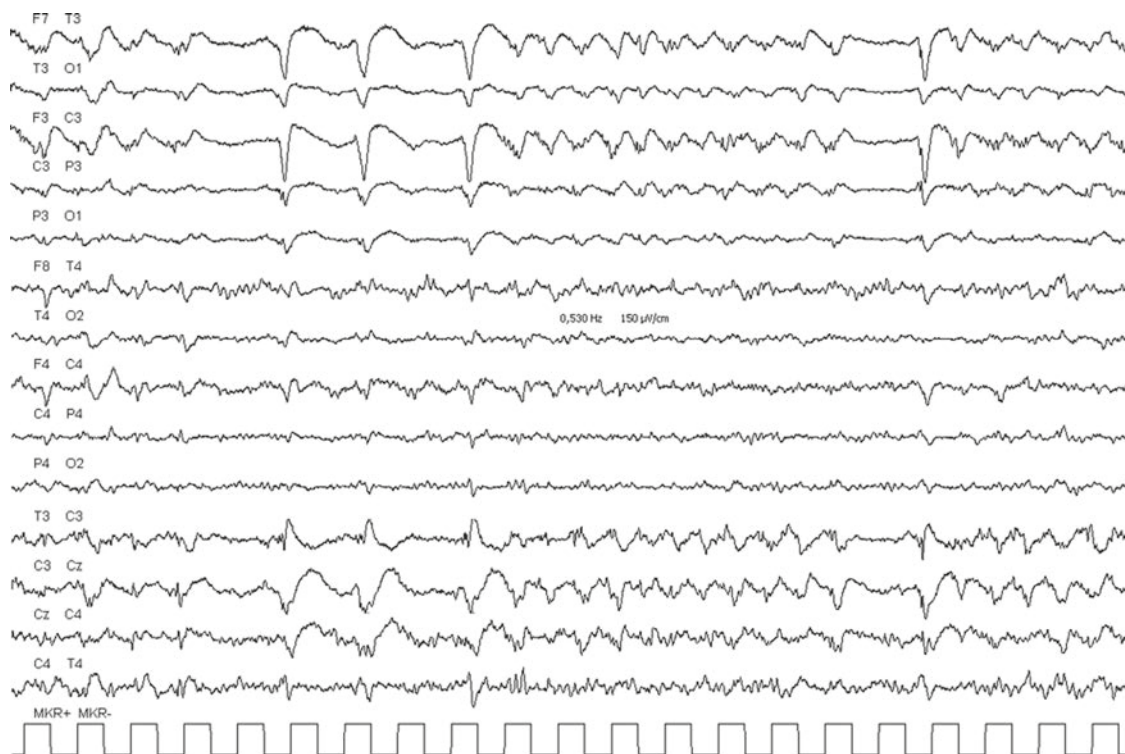
of evolution of the EEG pattern but always starting from the previous considerations made by the other authors. The authors argued that the fundamental differences with the previous criteria suggested by the ACNS are related to define the criteria of evolution. This is to obtain a more detailed and unambiguous operating criterion. They suggest at least three undoubted criteria of change in frequency, morphology, and location.

- (a) Evolution in frequency is defined as at least two consecutive changes in the same direction by at least  $0.5/s$ , e.g., from 2 to 2.5 to  $3/s$  or from 3 to 2 to  $1.5/s$ .
- (b) Evolution in morphology is defined as at least two consecutive changes to a novel morphology.
- (c) Evolution in location is defined as sequentially spreading into or sequentially out of at least two different standard 10–20 electrode locations. In order to qualify as present, a single frequency or location must persist at least three cycles (e.g.,  $1/s$  for 3 s or  $3/s$  for 1 s) (Fig. 32.24).

These criteria may vary if the patient has a previous diagnosis of epileptic encephalopathy [39].

A different clinical approach was proposed by Epilepsy Research Foundation workshop [40] with an analysis of NCSE in different clinical conditions. A similar one was subsequently proposed by Sutter and Kaplan [36], and they also note the characteristics of the main forms of NCSE in adults:

- (a) Status epilepticus in Lennox-Gastaut syndrome: Spike and polyspike-wave continuous or paroxysmal, irregular at 2–2.5 Hz maximum on the frontotemporal regions.
- (b) Typical absence status: Spike and polyspike anterior waves, at 3–4 Hz, continuous or paroxysmal.
- (c) Complex partial status:
  - Limbic: Continuous or waxing and waning periodic or pseudoperiodic sharp wave discharges interspersed with low-voltage spikes and polyspike-and-waves with uni- or bilateral frontocentral predominance and usually generalized slow and/or suppressed background activity. Waxing and waning rhythmic delta activity, only.
  - Nonlimbic: Continuous or waxing and waning periodic or pseudoperiodic sharp waves and spike-and-wave discharges with unilateral, focal onset and frequent seizure progression into generalized sharp wave and slow and/or suppressed wave discharges usually with frontal predominance and generalized slow background activity
- (d) Nonconvulsive status after generalized tonic-clonic status epilepticus: PLEDs or GPEDs continuous or



**Fig. 32.24** Fluctuating activity in a 53-year-old patient with an acute vascular ischemic lesion on frontotemporal region of the left hemisphere. Continuous modification of LPDs with fluctuating intervals between the discharges and short runs of LRDA is present

paroxysmal often localized in anterior areas with a depression of the background activity.

- (e) Subtle status: Continuous or paroxysmal GPEDs on a depressed background activity up to 3–5 s.
- (f) Continuous aura: Unilateral presence of continuous or paroxysmal rhythmic spike-and-wave or slow rhythmic activity greater than 200  $\mu$ V on a slow or depressed background activity.

### 32.4 Suspected Epileptic Status or the “Ictal-Interictal Continuum”

Some EEG patterns [41] do not meet the above criteria to diagnose a status epilepticus, or, alternatively, their meaning is still under discussion. In everyday clinical practice, this leads to an evident problem in the pharmacological management of patients. These frames have been partially remembered in the previous paragraph concerning the possibility to observe the modifications of the seizures’ EEG pattern over time, but it is not the only problem of a diagnosis in these situations.

The term “ictal-interictal continuum” defined by Chong and Hirsch [35] expresses the set of those EEG patterns present in patients with variable impairment of central nervous

system functions in which an epileptic mechanism can be supposed as a partial contributing factor. In these cases, it should be defined a “possible status epilepticus” but is still open a debate on the meaning of each single pattern [42].

#### 32.4.1 Intermittent Rhythmic Delta Activity

Intermittent rhythmic delta activity occurring over the frontal regions, occasionally also posteriorly, is usually bilateral and synchronous, but its presence only on one hemisphere must be distinguished from other slow components of the EEG because of the poor localization value. Intermittent rhythmic delta activity on temporal regions has instead a possible relationship with the location of the origin site of epileptic seizures. The sequences occur in a short time but clearly do not relate with the SE [43].

#### 32.4.2 Generalized or Lateralized Rhythmic Activity (RDA or LRDA)

The generalized rhythmic delta activity (RDA) is characterized by a repetition of waves with a relatively stable morphology and duration without a free interval. Obviously,



to define the delta activity, it must have a frequency lower than 4 Hz, and the duration of a cycle of the rhythm pattern should vary less than 50% compared to the sequent. The study of Gaspard et al. [44] demonstrates that the LRDA has the same probability of LPDs and GPDs (these ones with an overlap of rapid activity) to associate with evident epileptic seizures. The RDA was ruled out as prognostic factor of SE, as opposed to the LRDA [45] (Figs. 32.25 and 32.26).

### 32.4.3 Generalized Periodic Discharges (GPDs)

According to literature [46], GPDs may result from severe dysfunction or disruption of the thalamocortical pathways, to the impairment of cortical inhibitory interneurons or both [47].

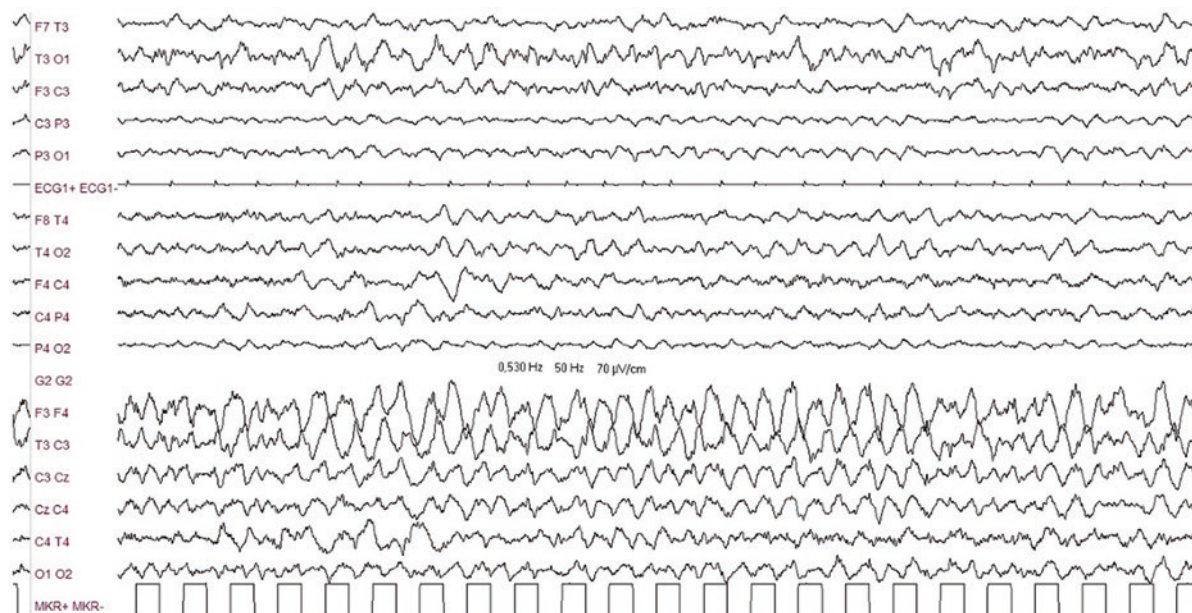
Trinka et al. [42] describe these elements as a repetition of a waveform with relatively uniform morphology and duration and without an interval between consecutive waveforms. This range varies from 0.5 s to several seconds. They generally do not have more than three phases, and the duration of the single elements is not more than 0.5 s. Sometimes they are so close and steep that they look like spike-and-wave complexes. The correlation between GPD and NCSE is not demonstrated and is commonly denied. However, it is admitted in any case that the presence of these GPDs is a generic sign of “cortical irritation.” It is not clear whether antiepilep-

tic drugs are able to facilitate the recovery of the correct function (Fig. 32.27).

### 32.4.4 Lateralized Periodic Discharges (LPDs or PLEDs)

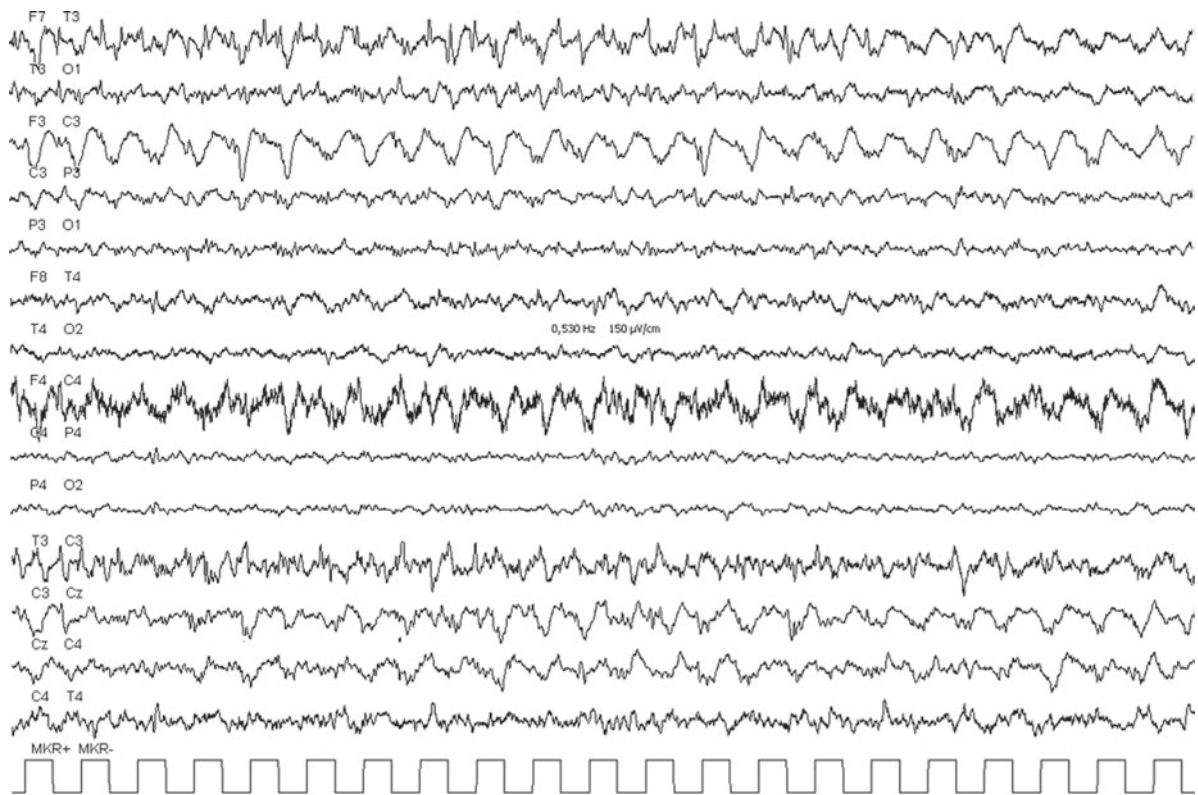
Lateralized periodic discharges (LPD, previously periodic lateralized epileptiform discharges or PLEDs) [47–50] can occur in a broad range of conditions, in which the patient is fully alert or with impaired consciousness down to the level of coma. As with other EEG patterns, LPDs can be found in a variety of etiologies with cortical or subcortical pathology [51, 52].

There is a long-lasting debate whether they represent an ictal, interictal, or semiictal pattern [53–56]. In some patients, they can appear in the form of PLED-proper or PLED-plus, with superimposed faster activity, the last related to a greater risk of seizure recurrence [57] (Fig. 32.28). PLEDs can appear asynchronously on the two hemispheres (BIPLEDs) [58] (Fig. 32.29) or can be multifocal (multifocal PLEDs). They are single transients or EEG complexes that occur periodically on a generally depressed background activity. These EEG elements can associate with motor manifestations (myoclonic contraction of contralateral body segments). Somatosensory stimuli and modification of level of vigilance might change the possibility to observe GPED and LPD [59]. Synchronous or not on the two hemispheres were considered



**Fig. 32.25** RDA. An 82-year-old patient with subacute confusional state. Prolonged run of RDA with short period without delta waves. Asymmetric alpha components are present with a left prevalence on the

frontotemporal regions, but delta activity is not different on the two hemispheres



**Fig. 32.26** RDA or continuous epileptic activity? A 33-year-old patient with recent head trauma and mild confusional state. Subcontinuous delta activity with more evident on the frontal area with-

out clear asymmetry. More arrhythmic and faster EEG also with spike appearance components is superimposed on the left frontotemporal region of the scalp

as a pathognomonic EEG sign of particular pathologies [60, 61]. First of all the herpetic encephalitis but also other infectious diseases or acute and subacute focal pathologies of the CNS and metabolic disorders have been associated with this particular EEG transient. Moreover, it has been associated with a greater risk of seizure recurrence [54] (Figs. 32.30, 32.31, and 32.32). In some patients, the morphological characteristics of the GPEDs are very similar to those of the so-called triphasic waves. Although Kaplan [31] described the characteristics of these two elements, there is still overlap between the two descriptions, and this limits the clinical utility of the differentiation.

### 32.4.5 Triphasic Waves (TWs)

Triphasic waves (TWs) appear in toxic and metabolic encephalopathies and frequently occur with behavior, cognition, and motor deficit. So it is clinically indistinguishable from NCSE. In the new classification, they are now termed “continuous 2 Hz generalized PDs with triphasic morphology.” They are described as rhythmic complexes occurring in

clusters, with amplitude 100–300  $\mu$ V with a blunted, low-amplitude initial negative-phase. TWs may be distinguished pharmacotherapeutically from NCSE, when EEG rhythmic activity resolves after BZPs, but without concomitant clinical improvement. Some authors suggested considering NCSE in any patient who present with altered consciousness or confusional state and “atypical” TWs. Some authors [35, 62, 63] proposed EEG features to distinguish “toxic-metabolic” TWs from NCSE waves, but these criteria need to be confirmed; shorter phase one duration, multispikes and less background slowing, predominant phase two, unusual asymmetry in amplitude, and different increased with stimulation could be the main EEG features for the differential diagnosis.

### 32.4.6 Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges (SIRPIDs)

In comatose patients, ictal-appearing or periodic discharges may be evoked after any alerting stimulus [64]. They are reproducible and often correlate with the duration of the





**Fig. 32.27** GPEDs in a 42-year-old patient with renal insufficiency. Appearance of somnolence and related asynchronous bilateral myoclonic manifestations. The EEG path shows graphical elements with an

almost-periodic course that have a triphasic appearance only on some derivations. The amplitude of the elements and the activity interposed between them are not symmetrical



**Fig. 32.28** LPDs in a 56-year-old patient with recent subarachnoid hemorrhage from anterior cerebral artery aneurism. Coma without recovery after surgery 2 days before. LPDs are presents bilaterally maximum on the

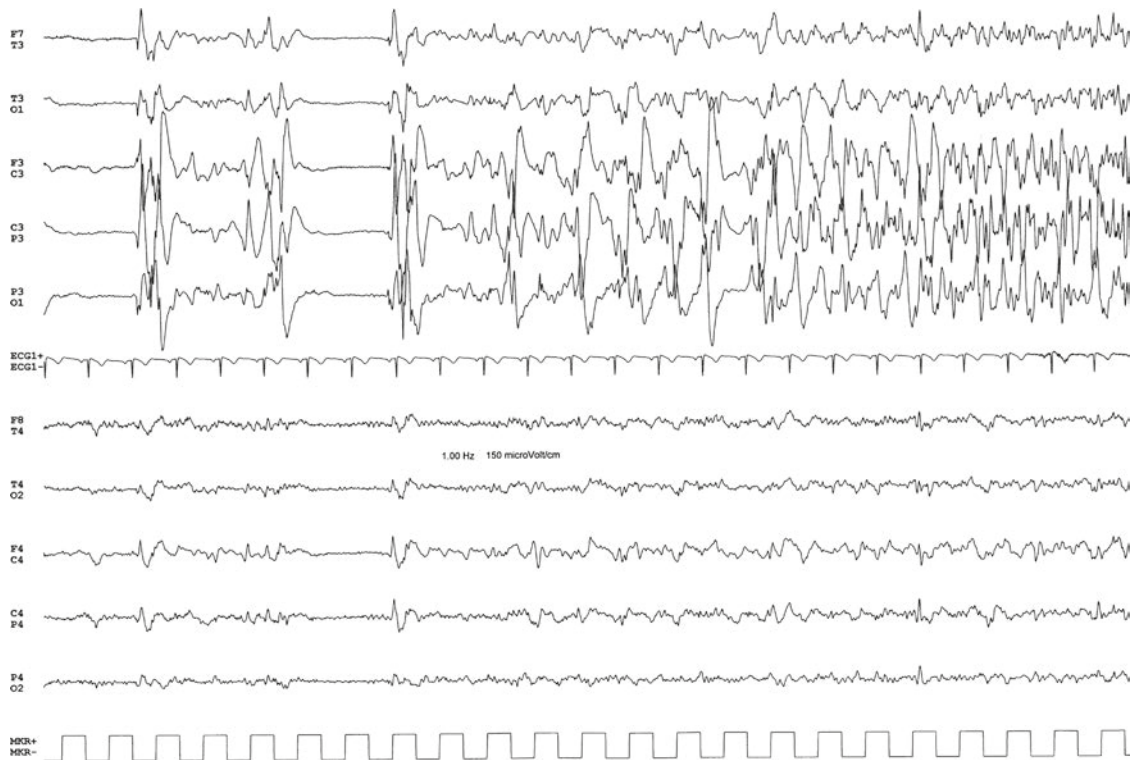
frontoparietal area with minimum variation of intervals between epileptic discharges. In left frontoparietal area, also faster EEG component is more evident. It is difficult to exclude the presence of “PLEDs plus”



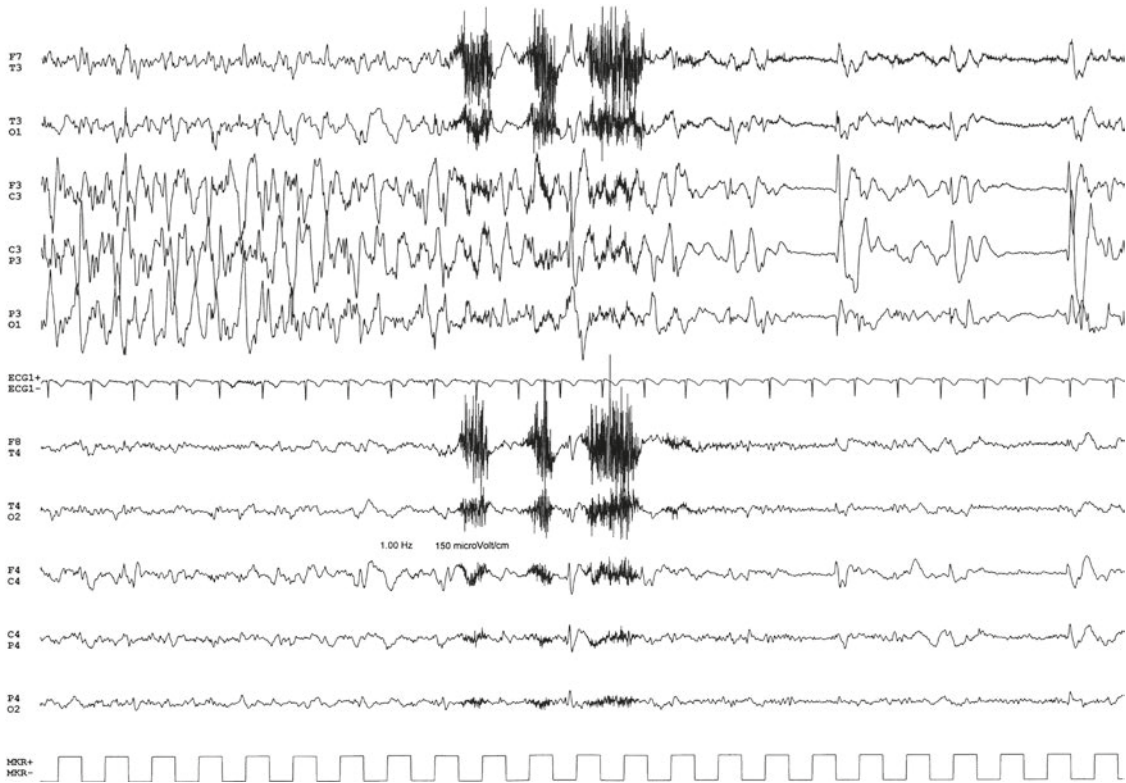


**Fig. 32.29** BIPLEDs in a 71-year-old patient with cryptococcal meningoencephalitis. Suspension phase of continuous barbiturate infusion set for generalized convulsive epileptic status. Complex frame with poor interhemispheric synchronization and stability of the background

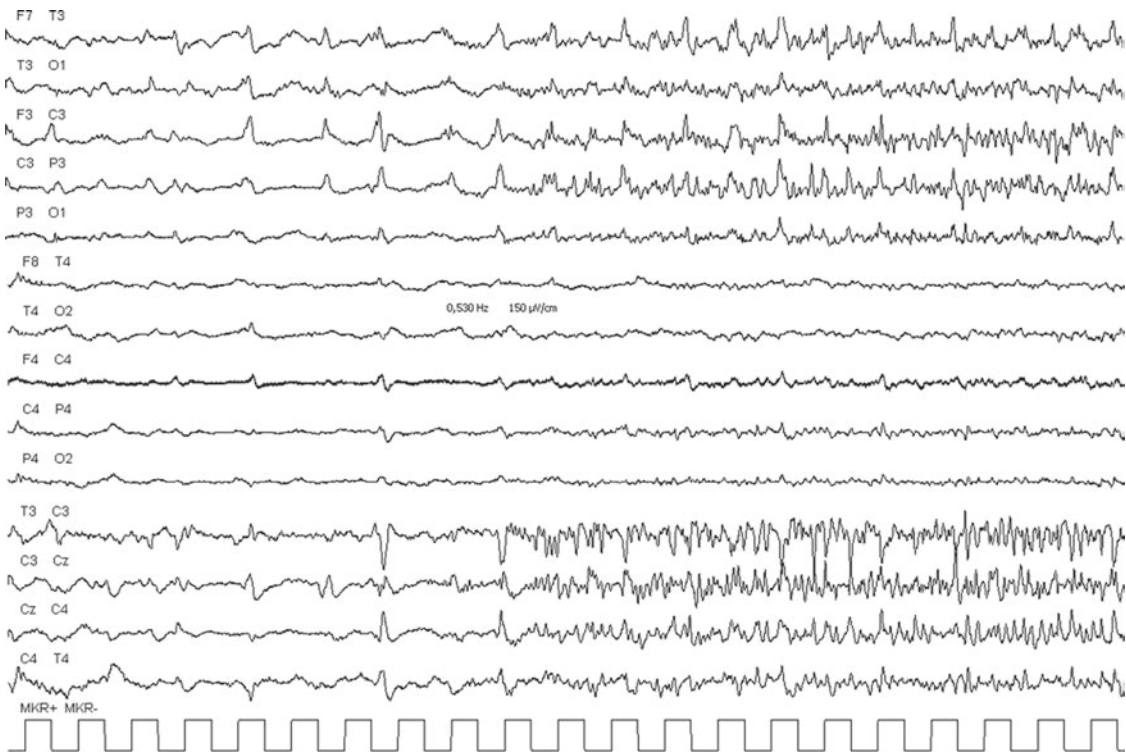
activity. Elements with almost-periodic progression and with different morphology (\*) appear asynchronously irregularly and on the right and left central frontocentral temporal regions. On the remaining path, there were independent critical EEG frames on the two hemispheres



**Fig. 32.30** The same patient of Fig. 32.28. A focal left frontocentral seizure breaks the regular sequence of LPDs more evident in the same area of the scalp

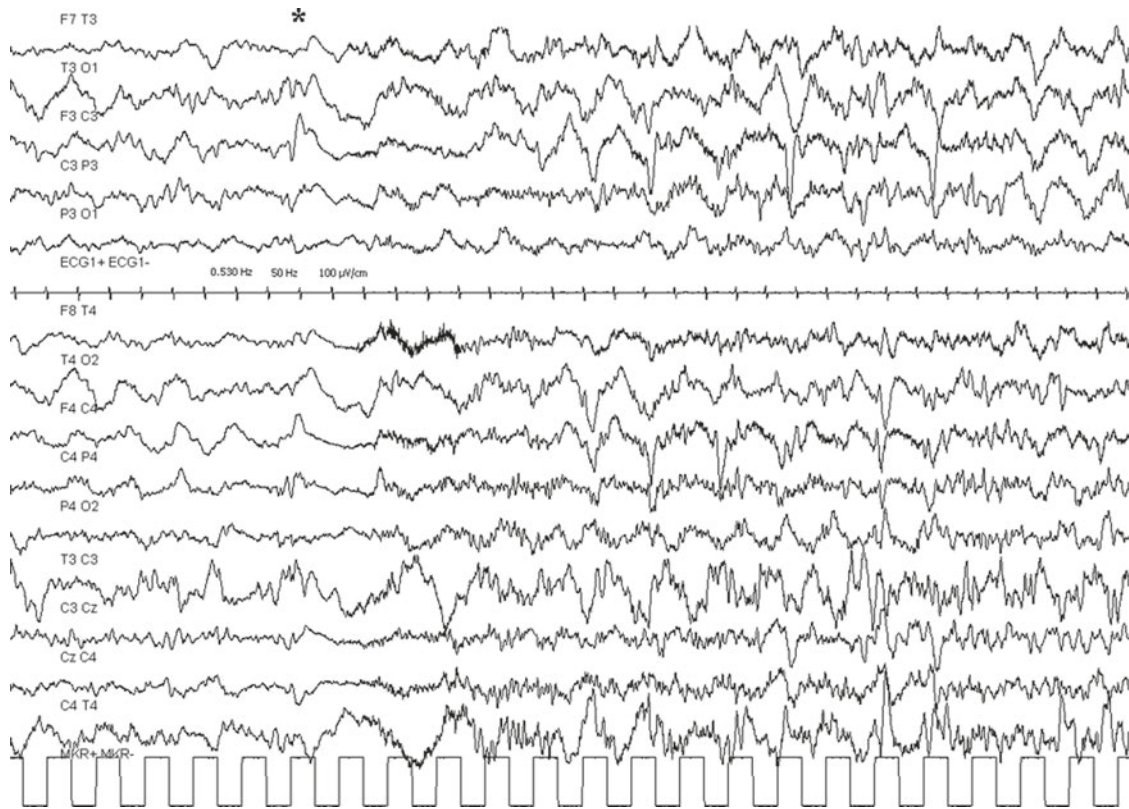


**Fig. 32.31** The same patient of Fig. 32.28. Approximately after 20 s the seizure stop and LPD restart with the same frequency



**Fig. 32.32** PLEDs and seizure in a 54-year-old patient with left frontal hemorrhagic lesion. Complete control of seizure with continuous infusion of barbiturates. Phase of progressive reduction of the therapy. The

track shows PLEDs on the left hemisphere with a maximum frontal expression. Without any clinical manifestation, it is observed a critical EEG that progressively interrupts the sequence of the periodic elements



**Fig. 32.33** SIRPIDs in a 67-year-old patient with recent right frontal hemorrhage. No clear seizures have been observed. The patient was sedated to promote assisted breathing. Initial frame of bilateral alteration of the general organization with a probable depression of the alpha and theta components on the right derivations. After the painful stimu-

lus (\*), an abrupt disappearance of the slow components in a synchronous manner with an evidence of beta activity of a small amplitude maximum on the right frontocentral regions. “Recruiting” aspect with a progressive increase in amplitude and a reduction in frequency. This frame could also occur spontaneously with similar characteristics

stimulation and with the prognosis of the patient. They usually occur in deeply comatose patients with or without clinical seizures [65]. This EEG pattern could be closely related to spontaneous seizures, and it potentially indicates a modification of pharmacological strategies. It must be carefully differentiated from other EEG reactions to alerting stimuli (Fig. 32.33).

### 32.4.7 Burst-Suppression Patterns

The pattern consists of periodic high-voltage, sharply contoured waveforms, including spikes and polyspikes, at times with a buildup or bursts of spikes alternating with periods of severe suppression or even isoelectricity. The bursts last from less than a second to 10 s or more, and the period of suppression may be a second to 10 s or much longer. The suppression period may have a variable degree of residual activity of low voltage or is completely isoelectric.

Burst-suppression pattern can be found in very different conditions: some rare childhood encephalopathies (e.g., Ohtahara syndrome) but also in severe encephalopathies like in the cerebral hypoxia [66], a condition of a sedative intoxication or a severe hypothermia [67] (Figs. 32.34 and 32.35). These are the reasons why the pattern is reconnected to a possible status epilepticus even if paradoxically its obtaining during barbiturate therapy for a status epilepticus is considered the therapeutic goal to be achieved (Fig. 32.36).

## 32.5 EEG and Therapy in Status Epilepticus

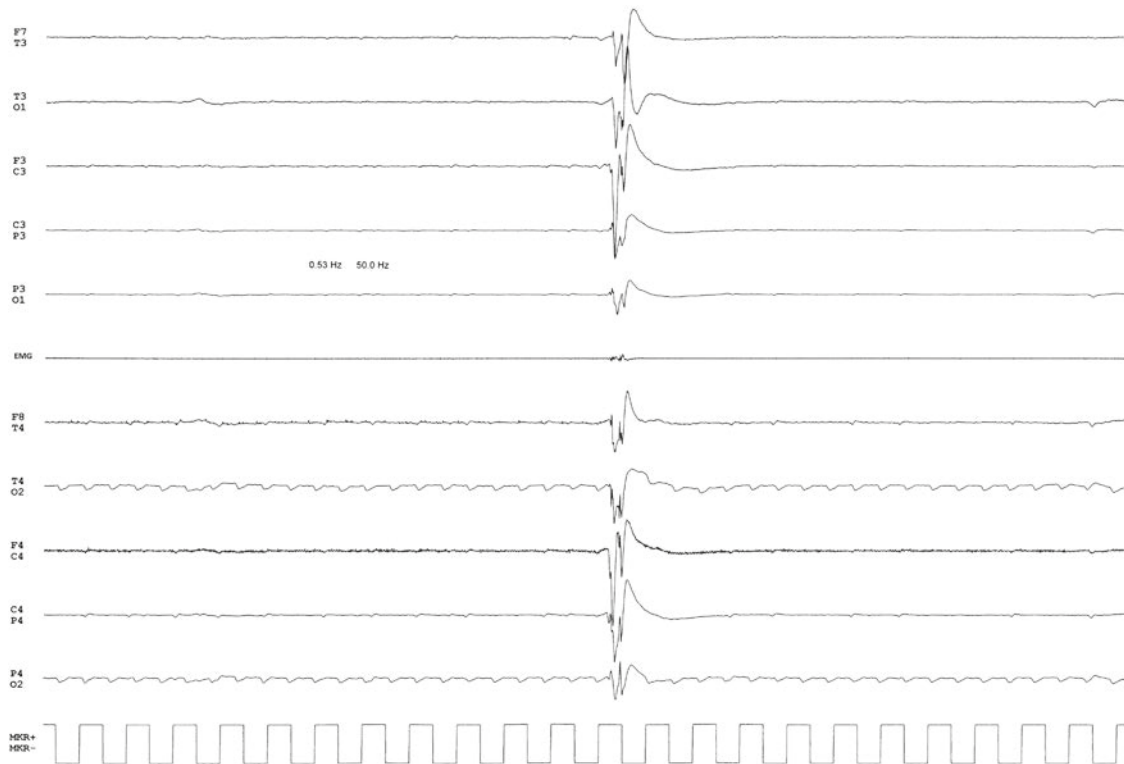
The use of the EEG to monitor the effect of therapy in SE is important in management of the SE. In clinical practice, the administration of benzodiazepine e.v. is frequently used to verify the presence of a suspected SE. As reported above, this test has been included in the criteria for the diagnosis of





**Fig. 32.34** Postanoxic encephalopathy in a 33-year-old patient. Continuous epileptiform discharges with an irregular frequency less than 2.5 Hz and clinically related to myoclonia at the right shoulder (see

EMG line). The pages are related to a period of 40 s after start of propofol infusion. Appearance of long interval of flat recordings of EEG activity



**Fig. 32.35** Same patients of Fig. 32.34 (10 min later). EMG line with residual but still presence of muscle activation synchronous with EEG epileptic discharges. The last doesn't show any clear difference in mor-

phology compared with the previous one, but the period of EEG silence is markedly increased



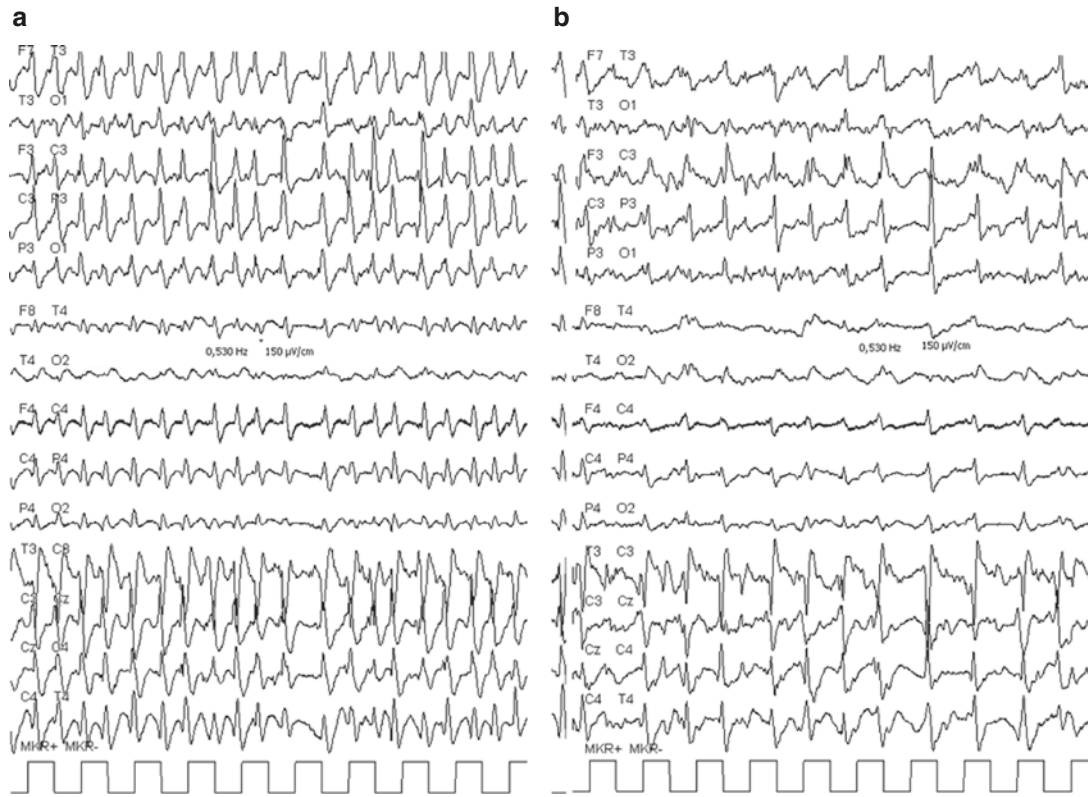
**Fig. 32.36** Suppression-burst pattern after prolonged cardiac arrest 24 h before recording

NCSE. Kaplan asserts that the disappearance of EEG abnormalities after diazepam administration is a nonspecific element that is also present in other non-epileptic situations. It must also be taken into account that at least 40% of the SEs do not respond to the first-line therapy and therefore it is evident that the nonresponse to diazepam cannot be considered as demonstrating that that EEG pattern is not a status epilepticus (Figs. 32.37 and 32.38). Remember also that a positive response to the administration of benzodiazepines *e.v.* could be demonstrated only after disappearance of the seizures for at least 30 min. The EEG is also necessary to determine the correct dose of barbiturates by continuous infusion in patients with refractory status epilepticus. There are no other methods for a correct evaluation of efficacy, because the necessary dosages are extremely different from case to case and because, during deep sedation obtained in this way, clinical manifestations are easily suppressed even in the presence of electrically detectable seizures [68]. Whether it is necessary to reach a pattern of suppression or suppression-burst is a matter of debate in the literature [69]. Although suppression pattern is an electrically more stable pattern, it is burdened by greater toxic side effects (Fig. 32.39).

## 32.6 Conclusion

The use of EEG remains the fundamental criterion for diagnosis, classification, and therapy of SE. Even in the most evident clinical situations, the EEG is useful both to confirm the clinical diagnosis and to monitor the correct effectiveness of the therapy. Neurological urgency should not miss the EEG in the instrumental diagnostic kit also because the SE is a reversible condition. The current health economy rarely allows its implementation around the clock, but mortality, morbidity, and lengthening of hospital stays should be a valid argument for changing this attitude [70]. Surely, this is a difficult electroencephalography that requires a proven experience, which must however be part of the training not only of the neurophysiologist but also of the neurologist [71].

**Acknowledgments** A special thanks to the EEG technicians of San Raffaele Hospital of Milan, Alessandra Amato, Sara Bruno, Aldo Elia, Claudia Paleari, and Amelia Tirelli, for the competence in carrying out of the exams. We also mentioned Laura Schieppati e Lucrezia Nava for English translation of the text and Marco Vabanesi and Marco Cursi for the relevant contribution to the activity of our laboratory.

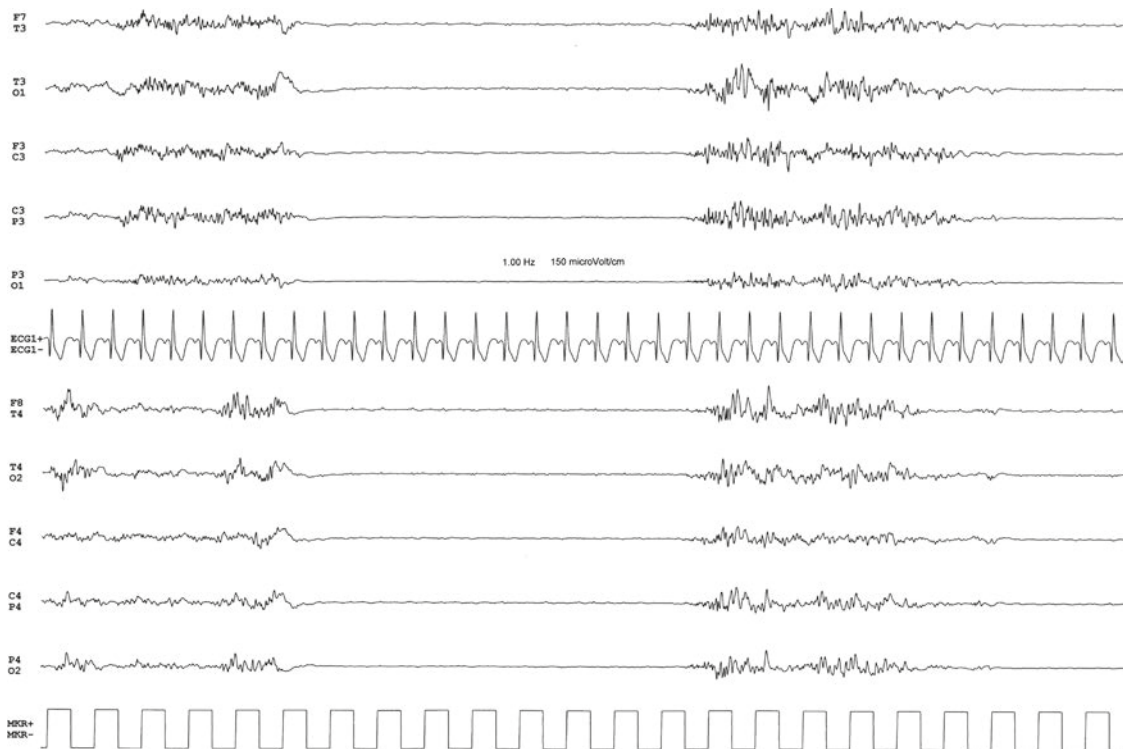


**Fig. 32.37** Progressive change of PLEDs during therapy. (a) Continuous periodic elements prevailing in amplitude on the left hemisphere. (b) After 30 min, reduction of the contralateral diffusion of the elements and increase of the period between them



**Fig. 32.38** Progressive modification of the PLEDs during therapy. (a–c) Same patient of Fig. 32.28 at subsequent times. Only left derivations. The periodic elements are progressively reduced in amplitude, and their appearance occurs with less and less frequency





**Fig. 32.39** Suppression-burst. Examination performed during a continuous infusion of barbiturates. The track shows the characteristic pattern with an alternation of irregular activity sequences, essentially

symmetrical, interrupted by periods of abrupt attenuation in amplitude with disappearance of the background activity. The F8-T4 derivation highlights a synchronous rhythmic artifact with the cardiac activity

## References

- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, et al. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Neurology*. 1998;50(3):735–41.
- Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland: (EPISTAR). *Neurology*. 2000;55(5):693–7.
- DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13(5):458.
- Knake S, Rosenow F, Vescovi M, et al. Incidence of status epilepticus in adults in Germany: a prospective, population-based study. Status Epilepticus Study Group Hessen (SESGH). *Epilepsia*. 2001;42(6):714–8.
- Vignatelli L, Tonon C, D'Alessandro R. Bologna Group for the Study of Status Epilepticus. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in adults in Bologna, Italy. *Epilepsia*. 2003;44(7):964–8.
- Waterhouse EJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus in older patients: epidemiology and treatment options. *Drugs Aging*. 2001;18(2):133–42.
- Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology*. 1990;40(Suppl 2):9–13.
- Towne AR, Pellock JM, Ko D, et al. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia*. 1994;35:27–34.
- Shneker BF, Fountain NB. Assessment of acute morbidity and mortality in non status epilepticus. *Neurology*. 2003;61:1066–73.
- Rossetti AO, Logroscino G, Bromfield EB. A clinical score for prognosis of status epilepticus in adult. *Neurology*. 2006;66:1736–8.
- Aminoff MJ, Simon RP. Status epilepticus. Causes, clinical features and consequences in 98 patients. *Am J Med*. 1980;69(5):657–66.
- Tan RY, Neligan A, Shorvon SD. The uncommon causes of status epilepticus. *Epilepsy Res*. 2010;91:111–22.
- Dobesberger J, Ristić AJ, Walser G, et al. Duration of focal complex, secondarily generalized tonic-clonic, and primarily generalized tonic-clonic seizures: a video-EEG analysis. *Epilepsy Behav*. 2015;49:111–7.
- Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the epilepsy foundation of America's working group on status epilepticus. *JAMA*. 1993;270(7):854–9.
- Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus – report of the ILAE task force on classification of status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515–23.
- Gastaut H, Tassinari C. Status epilepticus. In: Redmond A, editor. *Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology*, vol. 13. Amsterdam: Elsevier; 1975. p. 39–45.
- Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press; 1994.
- Treiman DM, Walton NY, Kendrick C. A progressive sequence of electroencephalographic changes during generalised convulsive status epilepticus. *Epilepsy Res*. 1990;5:49–60.
- Lothman EW. The biochemical basis and pathophysiology of status epilepticus. *Neurology*. 1990;40(Suppl 2):13–23.
- Florea B, Beniczky SA, Demény H. Semiology of subtle motor phenomena in critically ill patients. *Seizure*. 2017;48:33–5.
- Kobayashi E, Thomas P, Andermann F. Tonic status epilepticus in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2005;7(4):327–31.
- Mameniškienė R, Wolf P. Epilepsia partialis continua: a review. *Seizure*. 2017;44:74–80.

23. Gastaut H. Aphasia: the sole manifestation of focal status epilepticus. *Neurology*. 1979;29(12):1638.
24. Wells CR, Labar DR, Solomon GE. Aphasia as the sole manifestation of simple partial status epilepticus. *Epilepsia*. 1992;33(1):84–7.
25. DeToledo JC, Minagar A, Lowe MR. Persisting aphasia as the sole manifestation of partial status epilepticus. *Clin Neurol Neurosurg*. 2000;102(3):144–8.
26. Thomas P, Kullmann B, Chatel M. Status epilepticus with aphasic manifestation. *Rev Neurol*. 1991;147(3):246–50.
27. Grimes DA, Guberman A. De novo aphasic status epilepticus. *Epilepsia*. 1997;38(8):945–9.
28. Herskovitz M, Schiller Y. Prolonged ictal aphasia: a diagnosis to consider. *J Clin Neurosci*. 2012;19(11):1605–6.
29. Takaya S, Matsumoto R, Namiki C, et al. Frontal nonconvulsive status epilepticus manifesting somatic hallucinations. *J Neurol Sci*. 2005;234(1–2):25–9.
30. Tiamkao S, Pratipanawatr T, Jitpimolmard S. Abdominal epilepsy: an uncommon of non-convulsive status epilepticus. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(8):998–1001.
31. Kaplan P. EEG criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2007;48(Suppl 8):39–41.
32. Treiman DM, Delgado-Escueta AV. Complex partial status epilepticus. *Adv Neurol*. 1983;34:69–81.
33. Granter MA, Lee S. Nonconvulsive status epilepticus: EEG analysis in a large series. *Epilepsia*. 1994;35:42–7.
34. Young GB, Jordan KG, Doig GS. An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: an investigation of variables associated with mortality. *Neurology*. 1996;47:83–9.
35. Chong DJ, Hirsch LJ. Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):79–91.
36. Sutter R, Kaplan PW. Electroencephalographic criteria for nonconvulsive status epilepticus: synopsis and comprehensive survey. *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 3):1–51.
37. Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al. Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 2013;54(Suppl 6):28–9.
38. Leitinger M, Beniczky S, Rohracher A, et al. Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus: approach to clinical application. *Epilepsy Behav*. 2015;49:158–63.
39. Leitinger M, Trinka E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2016;15:1054–62.
40. Walker M, Cross H, Smith S, et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord*. 2005;7(3):253–96.
41. Hirsch LJ, Brenner RP, Drislane FW, et al. The ACNS subcommittee on research terminology for continuous EEG monitoring: proposed standardized terminology for rhythmic and periodic EEG patterns encountered in critically ill patients. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22:128–35.
42. Trinka E, Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav*. 2015;49:203–22.
43. Brigo F. Intermittent rhythmic delta activity patterns. *Epilepsy Behav*. 2011;20:254–6.
44. Gaspard N, Manganas L, Rampal N. Similarity of lateralized rhythmic delta activity to periodic lateralized epileptiform discharges in critically ill patients. *JAMA Neurol*. 2013;70(10):1288–95.
45. Rodriguez Ruiz A, Vlachy J, Lee JW, et al. Association of periodic and rhythmic electroencephalographic patterns with seizures in critically ill patients. *JAMA Neurol*. 2017;74(2):181–8.
46. Van Putten MJ, Hofmeijer J. Generalized periodic discharges: pathophysiology and clinical considerations. *Epilepsy Behav*. 2015;49:228–33.
47. Bremer F. Considérations sur l'origine et la nature des ondes cérébrales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949;1(2):177–93.
48. Chatrian GE, Shaw CM, Leffman H. The significance of periodic lateralized epileptiform discharges in EEG: an electrographic, clinical and pathological study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1964;17:177–93.
49. Brenner RP, Schaul N. Periodic EEG patterns: classification, clinical correlation, and pathophysiology. *J Clin Neurophysiol*. 1990;7(2):249–67.
50. Snodgrass SM, Tsuburaya K, Ajmone-Marsan C. Clinical significance of periodic lateralized epileptiform discharges: relationship with status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1989;6(2):159–72.
51. Raroque HG Jr, Purdy P. Lesion localization in periodic lateralized epileptiform discharges: gray or white matter. *Epilepsia*. 1995;36(1):58–62.
52. Gurer G, Yemisci M, Saygi S, et al. Structural lesions in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs). *Clin EEG Neurosci*. 2004;35(2):88–93.
53. Pohlmann-Eden B, Hoch DB, Cochius JI, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges a critical review. *J Clin Neurophysiol*. 1996;13(6):519–30.
54. Baykan B, Kinay D, Gokyigit A, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges: association with seizures. *Seizure*. 2000;9(6):402–6.
55. Assal F, Papazyan JP, Slosman DO, et al. SPECT in periodic lateralized epileptiform discharges (PLEDs): a form of partial status epilepticus? *Seizure*. 2001;10(4):260–5.
56. Garzon E, Femandes RM, Sakamoto AC. Serial EEG during human status epilepticus: evidence for PLEDs as an ictal pattern. *Neurology*. 2001;57(7):1175–83.
57. Reiher J, Rivest J, Grand'Maison F, et al. Periodic lateralized epileptiform discharges with transitional rhythmic discharges: association with seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991;78(1):12–7.
58. De la Paz D, Brenner RR. Bilateral independent periodic lateralized epileptiform discharges. *Arch Neurol*. 1981;38:713–5.
59. Schwartz MS, Prior PF, Scott DF. The occurrence and evolution in the EEG of a lateralized periodic phenomenon. *Brain*. 1973;96(3):613–22.
60. Cobb WA, Hill D. Electroencephalogram in subacute progressive encephalitis. *Brain*. 1950;73(3):392–404.
61. Alajouanine T, Nehlil J. Clinical and electroencephalographic verification of a probable case of subacute sclerosing leukoencephalitis. *Rev Neurol*. 1955;93(2):435–7.
62. Kaya D, Bingol CA. Significance of atypical triphasic waves for diagnosing nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2007;11(4):567–77.
63. Boulanger JM, Deacon C, Lecuyer D, et al. Triphasic waves versus nonconvulsive status epilepticus: EEG distinction. *Can J Neurol Sci*. 2006;33(2):175–80.
64. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, et al. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*. 2004;45(2):109–23.
65. Hirsch LJ, Pang T, Claassen J, et al. Focal motor seizures induced by alerting stimuli in critically ill patients. *Epilepsia*. 2008;49(6):968–73.
66. Zaret BS. Prognostic and neurophysiological implications of concurrent burst suppression and alpha patterns in the EEG of post-anoxic coma. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1985;61(4):199–209.
67. Trinka E. EEG in coma and brain death. *Clin Neurophysiol*. 2011;42(3):141–8.
68. DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia*. 1998;39(8):833–40.
69. Krishnamurthy KB, Drislane FW. Depth of EEG suppression and outcome in barbiturate anesthetic treatment for refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40(6):759–62.
70. Brenner RP. How useful is EEG and EEG monitoring in the acutely ill and how to interpret it? *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 12):34–7.
71. Kaplan PW. Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(4):341–52.

---

## Questionario di autovalutazione

**1. Nell'Epilessia Temporale mesiale l'EEG interictale:**

- a. mostra chiare anomalie focali
- b. è normale
- c. può essere normale o con alterazioni aspecifiche
- d. mostra rallentamenti del ritmo alfa

**2. L'Epilessia Temporale laterale neocorticale si evidenzia con crisi:**

- a. di tipo "pseudoassenza"
- b. con automatismi gestuali
- c. con pronta trasmissione bilaterale
- d. con sintomi prevalentemente uditivi all'inizio, associati ad afasia etc, cui spesso segue una fase tonico-clonica

**3. La Sindrome di Rasmussen all'inizio sull'EEG si correla a:**

- a. anomalie epilettiformi periodiche
- b. scariche diffuse di punta-onda lente
- c. rallentamenti o irregolarità dell'attività di fondo unilaterali
- d. assenza di anomalie

**4. Nell'ambito della patologia epilettica è particolarmente importante eseguire l'EEG urgente:**

- a. dopo una prima crisi
- b. per diagnosi di stato epilettico non convulsivo
- c. per il controllo della terapia
- d. sempre

**5. Uno dei più interessanti (ed indicativi in senso prognostico) pattern EEG nelle lesioni focali cerebrali acute è:**

- a. scariche periodiche lateralizzate
- b. scariche epilettiche diffuse
- c. rallentamenti diffusi
- d. rallentamenti focali



- 
- 6. Le onde trifasiche sono:**
- onde lente puntute tipiche del sonno
  - graoelementi puntuti periodici e diffusi caratteristici di molte encefalopatie
  - scariche di onde puntute lateralizzate
  - graoelementi puntuti non epilettici
- 7. Lo stato epilettico di assenza tipico si presenta all'EEG con:**
- scariche di punta-onda a frequenza variabile
  - scariche di punta-onda  $\geq 3$  Hz
  - scariche di punta-onda  $< 3$  Hz
  - scariche di punte e polipunta-onda
- 8. Lo Stato di Assenza de novo late-onset è:**
- uno stato di assenza dell'anziano associato a mioclonie palpebrali
  - uno stato epilettico che compare all'improvviso dopo crisi epilettiche tonico-cloniche
  - uno stato confusionale dell'adulto/anziano con scariche più o meno tipiche di punta-onda generalizzati
  - uno stato confusionale associato a periodismi
- 9. Per Stato Epilettico "subtle" si intende:**
- uno SE scarsamente florido dal punto di vista sintomatologico
  - una forma particolare di SE non-convulsivo
  - la fase finale di uno SE convulsivo con persistenza di mioclonie e PLDs
  - una situazione borderline
- 10. Quali di queste situazioni patologiche può essere con più facilità misdiagnosticata come Stato Epilettico non-convulsivo?**
- encefalopatia dismetabolica
  - locked-in syndrome
  - disturbo psichiatrico
  - confusione post-critica

**Clicca qui per consultare le risposte →**



# ITALEPT

## Levetiracetam

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ITALEPT 500 mg compresse rivestite con film.  
ITALEPT 1000 mg compresse rivestite con film.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di levetiracetam. Ogni compressa rivestita con film contiene 1000 mg di levetiracetam.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa gialla, di forma oblunga, con linea di incisione, di circa 18 mm di lunghezza, con la scritta "500" impressa su un lato e una linea di incisione centrale. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Compressa bianca, di forma oblunga, con linea di incisione, di circa 22 mm di lunghezza, con la scritta "1000" impressa su un lato e linea di incisione centrale. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ITALEPT è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi. ITALEPT è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia idiopatica generalizzata.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### Posologia

**Monoterapia per adulti e adolescenti a partire da 16 anni di età** La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

**Terapia aggiuntiva per adulti (≥ 18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore**

La dose terapeutica iniziale è 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni 2-4 settimane.

###### Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con ITALEPT si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; negli infanti di età superiore ai 6 mesi, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane; negli infanti (di età

inferiore a 6 mesi): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

###### Popolazioni speciali

**Anziani (da 65 anni in poi)** Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa (vedere più avanti "Compromissione renale").

**Compromissione renale** La dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale.

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla tabella seguente e modificare la dose come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessario valutare la clearance della creatinina del paziente (CLCr) in ml/min. La CLCr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

$$CLCr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nelle donne})$$

Inoltre, la CLCr viene aggiustata secondo l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

$$CLCr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CLCr \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ del soggetto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Aggiustamento posologico per pazienti adulti ed adolescenti di peso superiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e numero di somministrazioni
Normale	>80	500-1500 mg due volte al giorno
Lieve	50-79	500-1000 mg due volte al giorno
Moderata	30-49	250-750 mg due volte al giorno
Severa	<30	250-500 mg due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi <sup>(1)</sup>	-	500-1000 mg una volta al giorno <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Una dose di carico pari a 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

Per bambini con ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, perché la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio condotto su pazienti adulti con ridotta funzionalità renale. Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLCr, in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLCr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altezza (cm)} \times k_s}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 negli infanti nati a termine, di età fino a 1 anno; ks= 0,55 nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; ks= 0,7 nei maschi adolescenti.

Aggiustamento posologico per infanti, bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e frequenza <sup>(1)</sup>	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) due volte al giorno	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) due volte al giorno	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderata	30-49	3,5-10,5 mg/kg (0,035-0,105 ml/kg) due volte al giorno	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) due volte al giorno
Severa	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) due volte al giorno	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) una volta al giorno <sup>(2)</sup> (4)	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) una volta al giorno <sup>(3)</sup> (5)

<sup>(1)</sup> Utilizzare ITALEPT soluzione orale per dosi inferiori a 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando non è possibile ottenere la dose raccomandata assumendo un numero multiplo di compresse, e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse.

<sup>(2)</sup> Si raccomanda una dose di carico di 10,5 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(3)</sup> Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 3,5-7 mg/kg.

<sup>(5)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 5-10 mg/kg.

### Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con compromissione epatica severa, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto, quando la clearance della creatinina è <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

### Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica, la presentazione e il dosaggio più appropriati in base all'età, al peso e alla dose. La formulazione in compresse non è adatta all'uso nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni.

ITALEPT soluzione orale è la formulazione più indicata per questa popolazione di pazienti. Inoltre, i dosaggi disponibili per le compresse non sono indicati per il trattamento iniziale dei bambini di peso inferiore a 25 kg, dei pazienti incapaci di deglutire le compresse o per la somministrazione di dosi inferiori a 250 mg. In tutti questi casi deve essere utilizzato ITALEPT soluzione orale.

**Monoterapia** Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di ITALEPT somministrato in monoterapia nei bambini e

negli adolescenti di età inferiore a 16 anni. Non vi sono dati disponibili.

**Terapia aggiuntiva per bambini piccoli da 6 a 23 mesi di età, bambini (da 2 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50 kg** ITALEPT soluzione orale è la formulazione più indicata nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni. Per i bambini dai 6 anni in su, ITALEPT soluzione orale deve essere utilizzato per dosi inferiori ai 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando la dose raccomandata non è raggiungibile con più compresse, e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse. Deve essere utilizzata la più bassa dose efficace. La dose iniziale per un bambino o un adolescente di 25 kg deve essere 250 mg due volte al giorno, con una dose massima di 750 mg due volte al giorno. La dose in bambini di 50 kg o più è uguale a quella degli adulti.

**Terapia aggiuntiva per lattanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età** La soluzione orale è la formulazione da utilizzare negli infanti.

### Modo di somministrazione

Le compresse rivestite con film devono essere somministrate per via orale, deglutite con una sufficiente quantità di liquido e possono essere assunte con o senza cibo. La dose giornaliera va ripartita in due somministrazioni uguali.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati pirrolidonici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Compromissione renale

La somministrazione di ITALEPT in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si raccomanda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

#### Suicidio

Casi di suicidio, tentato suicidio, idea e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo, condotti con medicinali antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di idea e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto.

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di depressione e/o idea e comportamento suicida, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui compaiano segni di depressione e/o idea o comportamento suicida, è necessario consultare un medico.

#### Popolazione pediatrica

La formulazione in compresse non è adatta all'uso nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore a 6 anni. Dai dati disponibili nei bambini non si evince un'influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, non sono noti gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la crescita, la funzione endocrina, la pubertà e sul potenziale riproduttivo nei bambini.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

#### Medicinali antiepilettici

I dati provenienti da studi clinici pre-marketing, condotti negli adulti, indicano che levetiracetam non influenza le concentrazioni sieriche degli antiepilettici esistenti (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentin e primidone) e che questi antiepilettici non influenzano la farmacocinetica di levetiracetam.

Come negli adulti, nei pazienti pediatrici cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali. Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche, in bambini e adolescenti affetti da epilessia (da 4 a 17 anni) ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non influenzava le concentrazioni sieriche allo stato stazionario di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente. Tuttavia, i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un aggiustamento della dose.

#### Probenecid

Il probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario, ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa.



### Metotrexato

È stato riportato che la somministrazione concomitante di levetiracetam e metotrexato diminuisce la clearance del metotrexato, con conseguente concentrazione ematica di metotrexato aumentata/prolungata fino a livelli potenzialmente tossici. I livelli ematici di metotrexato e levetiracetam devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati in concomitanza con i due farmaci.

### Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

Levetiracetam 1000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel); i parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) non sono stati modificati. Levetiracetam 2000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di digossina e warfarin; i tempi di protrombina non sono stati modificati. La somministrazione concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

### Lassativi

Sono stati riportati casi isolati di diminuita efficacia di levetiracetam quando il lassativo osmotico macrogol è stato somministrato in concomitanza con levetiracetam per via orale. Pertanto, macrogol non deve essere assunto per via orale da un'ora prima ad un'ora dopo l'assunzione di levetiracetam.

### Cibo e alcool

L'entità dell'assorbimento di levetiracetam non è stata modificata dal cibo, ma la velocità di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con l'alcool.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Dati post-marketing di diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati della esposizione a levetiracetam in monoterapia in più di 1000 donne durante il primo trimestre di gravidanza. Nel complesso, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene un rischio teratogeno non possa essere completamente escluso. La terapia con più farmaci antiepilettici è associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e, pertanto, la monoterapia deve essere presa in considerazione. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ITALEPT non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia clinicamente necessario. Le alterazioni fisiologiche durante la gravidanza possono influenzare le concentrazioni di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza). Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente

seguite dal punto di vista clinico. L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

### Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam è necessario durante l'allattamento, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno.

### Fertilità

Non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici; il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.

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

Levetiracetam ha una bassa o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Data la possibile differenza sensibilità individuale, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale, specialmente all'inizio del trattamento o in seguito ad un incremento della dose. Si raccomanda pertanto cautela nei pazienti che sono impegnati in attività che richiedono elevata concentrazione, quali guidare autoveicoli o azionare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari finché non sia stato accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non sia compromessa.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull'analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3.416 pazienti trattati con levetiracetam. Questi dati sono integrati con l'uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall'esperienza post-marketing.

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinfaringite, sonnolenza, cefalea, affaticamento e capogiro. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) e nell'esperienza post-marketing sono elencate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, idea suicida, disturbo psicotico, comportamento anormale, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	Suicidio riuscito, disturbo della personalità, pensiero anormale

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test della funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	

#### Descrizione di determinate reazioni avverse

Il rischio di anoressia è più elevato quando assieme al levetiracetam viene somministrato il topiramato. In numerosi casi di alopecia, è stata osservata guarigione dopo la sospensione del trattamento con levetiracetam.

In alcuni dei casi di pancitopenia è stata identificata soppressione del midollo osseo.

#### Popolazione pediatrica

In pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta (60) di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, un totale di 645 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. 233 di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In entrambi questi intervalli di età pediatrica, questi dati sono integrati con l'esperienza post-marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Inoltre, 101 bambini di età inferiore a 12 mesi sono stati esposti in uno studio di sicurezza post-autorizzazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza per levetiracetam in infanti di età inferiore a 12 mesi con epilessia.

Il profilo delle reazioni avverse del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia. Negli studi clinici controllati con placebo, i risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam negli adulti, ad eccezione delle reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto che negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 16 anni, sono stati riportati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo vomito (molto comune, 11,2%), agitazione (comune, 3,4%), sbalzi d'umore (comune, 2,1%), labilità affettiva (comune, 1,7%), aggressività

(comune, 8,2%), comportamento anormale (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%). In infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state riportate più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%). Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi convulsive a esordio parziale. Il levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai test "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistematica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL-Achenbach Child Behavior Checklist*).

Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, in media, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

#### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### 4.9 Sovradosaggio

##### Sintomi

Sonnolenza, agitazione, aggressività, ridotto livello di coscienza,

depressione respiratoria e coma sono stati osservati con sovradosaggi di levetiracetam.

#### Trattamento del sovradosaggio

Dopo un sovradosaggio acuto, lo stomaco può essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita primario.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici. Codice ATC: N03AX14.

Il principio attivo, levetiracetam, è un derivato pirrolididico (S-enantiomero dell' $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidin acetamide), non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica esistenti.

#### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di levetiracetam non è stato ancora del tutto spiegato. Esperimenti *in vitro* ed *in vivo* suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione.

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di  $Ca^{2+}$  attraverso la parziale inibizione delle correnti di  $Ca^{2+}$  di tipo N e riducendo il rilascio di  $Ca^{2+}$  dai depositi intraneuronali. Inoltre, il farmaco inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e  $\beta$ -carboline, delle correnti indotte da GABA e glicina. Studi *in vitro* hanno inoltre evidenziato che levetiracetam si lega ad uno specifico sito nel tessuto cerebrale dei roditori. Questo sito di legame è la proteina 2A della vescicola sinaptica, che si ritiene sia coinvolta nella fusione della vescicola e nell'esocitosi del neurotrasmettitore. Levetiracetam e i relativi analoghi mostrano un grado di affinità per il legame alla proteina 2A della vescicola sinaptica che è correlato con la potenza della loro protezione antiepilettica nel modello audiogenico di epilessia nel topo. Questa scoperta suggerisce che l'interazione tra levetiracetam e la proteina 2A della vescicola sinaptica sembra aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettico del medicinale.

#### Effetti farmacodinamici

Il levetiracetam induce un'azione di protezione nei confronti delle crisi epilettiche in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo. Nell'uomo, un'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

#### Efficacia e sicurezza clinica

**Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia** Negli adulti, l'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo, con dosi di 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata del 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

**Popolazione pediatrica** L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti ed ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio, i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi convulsive a esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%.

Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è rimasto libero da crisi per almeno 1 anno.

Nei pazienti pediatrici (da 1 mese a meno di 4 anni di età), l'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 116 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 5 giorni. In questo studio è stata prescritta ai pazienti una dose giornaliera di 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg di soluzione orale, basandosi

sullo schema di titolazione della dose riferito alla loro età. Nello studio sono state utilizzate le seguenti dosi: 20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per infanti da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die, per infanti e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno. Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi convulsive a esordio parziale  $\geq 50\%$  rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi. I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno. 35 infanti di età inferiore ad 1 anno, dei quali solo 13 di età inferiore ai 6 mesi, con crisi ad esordio parziale sono stati esposti in studi clinici controllati con placebo.

#### **Monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire da 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi**

L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli, verso carbamazepina a rilascio controllato (CR), in 576 pazienti di 16 anni di età o più, con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare solo crisi parziali non provocate oppure crisi tonico-cloniche generalizzate. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina CR 400-1200 mg/die o levetiracetam 1000-3000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

La libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0,2% (IC 95%: -7,8 8,2). Più della metà dei soggetti è rimasta libera da crisi per 12 mesi (56,6% e 58,5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

In uno studio che rifletteva la pratica clinica, il trattamento antiepilettico concomitante ha potuto essere sospeso in un numero limitato di pazienti che avevano risposto alla terapia aggiuntiva con levetiracetam (36 pazienti adulti su 69).

#### **Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile**

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età e oltre, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

#### **Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica**

L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia infantile da assenza oppure epilessia con crisi da grande male al risveglio). In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A



seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levetiracetam è un composto estremamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare, con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia. Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti dalla dose orale espressa come mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è bisogno di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam. È stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7 per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione orale in soluzione).

### Adulti e adolescenti

#### Assorbimento

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale assoluta è prossima al 100%. Le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane. Le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) sono tipicamente di 31 e 43 µg/ml in seguito, rispettivamente, ad una singola dose di 1000 mg e a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno. L'entità di assorbimento non è dose dipendente e non è influenzata dal cibo.

#### Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (<10%). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

#### Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057, non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico. L'idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti, comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidonico (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidonico (0,9% della dose). Altri componenti non noti erano responsabili soltanto dello 0,6% della dose. *In vivo* non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per levetiracetam né per il suo metabolita primario. *In vitro*, levetiracetam ed il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P450 epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) e dell'epossidasi idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico. In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SULT1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin indicano che non è attesa alcuna significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l'interazione di ITALEPT con altre sostanze, o viceversa, è improbabile.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di  $7 \pm 1$  ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg. La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose è stato escreto entro 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose. L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile rispettivamente dell'eliminazione del 66% e del 24% della dose, nell'arco delle prime 48 ore. La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che il levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con suc-

cessivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare. L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

### Anziani

Nell'anziano, l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore). Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

### **Compromissione renale**

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam sia del suo metabolita primario è correlata alla clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di ITALEPT, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti affetti da anuria con malattia renale allo stadio terminale, l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi.

La frazione del levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una tipica seduta di dialisi di 4 ore.

### **Compromissione epatica**

In soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata alcuna modificazione significativa della clearance del levetiracetam. Nella maggioranza dei soggetti con compromissione epatica grave, la clearance del levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50% a causa della compromissione renale concomitante (vedere paragrafo 4.2).

### Popolazione pediatrica

#### Bambini (dai 4 ai 12 anni)

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore. La clearance apparente corretta in funzione del peso corporeo è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia.

In seguito a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) in bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato a 0,5 - 1,0 ora dalla somministrazione. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

#### Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml in bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate circa 1 ora dopo la somministrazione. I risultati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) che negli adulti (7,2 ore) e la clearance apparente è risultata più veloce (1,5 ml/min/kg) rispetto agli adulti (0,96 ml/min/kg). Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte in pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di distribuzione apparente. Anche l'età ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per i bambini più piccoli e attenuato con l'aumentare dell'età, per poi diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età. In entrambe le analisi farmacocinetiche di popolazione, vi è stato un aumento del 20% circa della clearance apparente del levetiracetam quando somministrato assieme a un farmaco antiepilettico induttore enzimatico.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli effetti indesiderati non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centro lobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nel ratto non si sono osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo -MRHD, *Maximum Recommended Human Daily*

Dose- in base ai mg/m<sup>2</sup> o in base all'esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrionofetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti nel ratto a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale, né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per le femmine di ratto gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sul coniglio utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. La dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale, in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato <200 mg/kg/die per le madri e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>). Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto sul ratto con dosi di levetiracetam di 70, 350 e 1800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato ≥1800 mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, l'accrescimento e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>). Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti indesiderati in alcuno degli endpoint standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6-17 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Nucleo della compressa:*

amido di mais

povidone K 30

talco

diossido di silicio colloidale

magnesio stearato (E572).

*Comprese rivestite con film da 500 mg*

Film di rivestimento:

polivinil alcol, parz. idrolizzato

titanio diossido (E171)

macrogol 3350

talco

ferro ossido giallo (E172)

*Comprese rivestite con film da 1000 mg*

Film di rivestimento:

polivinil alcol, parz. idrolizzato

titanio diossido (E171)

macrogol 3350

talco.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Comprese rivestite con film da 500 mg*

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

*Comprese rivestite con film da 1000 mg*

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester in alluminio/PVC con:

Comprese rivestite con film da 500 mg 60 compresse rivestite con film.

Comprese rivestite con film da 1000 mg 30 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22- 00071 Pomezia (Roma) Italia. Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco D'Italia SpA - Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI).

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

AIC 040273017 - "500 mg compresse rivestite con film" 60 compresse in blister PVC/Al.

AIC 040273029 - "1000 mg compresse rivestite con film" 30 compresse in blister PVC/Al.

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 19 Luglio 2012.

Rinnovo: 19 luglio 2016.

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

14 Settembre 2016.

ITALEPT 500 mg 60 compresse rivestite con film  
Prezzo SSN € 37,67\* Classe A - Ricetta ripetibile.

ITALEPT 1000 mg 30 compresse rivestite con film  
Prezzo SSN € 36,16\* Classe A - Ricetta ripetibile.

\*Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006.



# ITALEPT

## Levetiracetam

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale.

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 mg di levetiracetam.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni ml contiene 2,7 mg di metile paraidrossibenzoato (E218), 0,3 mg di propile paraidrossibenzoato (E216) e 300 mg di maltitolo liquido.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale. Liquido limpido.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ITALEPT è indicato come monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti ed adolescenti a partire dai 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi. ITALEPT è indicato quale terapia aggiuntiva:

- nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza secondaria generalizzazione in adulti, adolescenti, bambini e infanti a partire da 1 mese di età con epilessia;
- nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile;
- nel trattamento delle crisi convulsive tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia idiopatica generalizzata.

##### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

###### Posologia

**Monoterapia per adulti e adolescenti a partire da 16 anni di età** La dose iniziale raccomandata è 250 mg due volte al giorno, da aumentare fino a una dose terapeutica iniziale di 500 mg due volte al giorno dopo due settimane. La dose può essere ulteriormente aumentata di 250 mg due volte al giorno ogni due settimane sulla base della risposta clinica. La dose massima è di 1500 mg due volte al giorno.

**Terapia aggiuntiva per adulti (≥18 anni) ed adolescenti (da 12 a 17 anni) del peso di 50 kg o superiore** La dose terapeutica iniziale è 500 mg due volte al giorno. Questa dose può essere iniziata dal primo giorno di trattamento. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose giornaliera può essere aumentata fino ad un massimo di 1500 mg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici possono essere fatti con aumenti o diminuzioni di 500 mg due volte al giorno ogni 2 - 4 settimane.

###### Interruzione del trattamento

In accordo con la pratica clinica corrente, se si deve interrompere il trattamento con ITALEPT si raccomanda una sospensione graduale (ad es. negli adulti e negli adolescenti di peso superiore a 50 kg: diminuzione di 500 mg due volte al giorno ad intervalli di tempo compresi tra due e quattro settimane; negli infanti di età superiore ai 6 mesi, nei bambini e negli adolescenti di peso inferiore a 50 kg: la diminuzione della dose non deve superare i 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane; negli infanti (di età inferiore a 6 mesi): la diminuzione della dose non deve superare i 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane).

###### Popolazioni speciali

**Anziani (da 65 anni in poi)** Si raccomanda un aggiustamento della posologia nei pazienti anziani con funzionalità renale compromessa (vedere più avanti "Compromissione renale").

**Compromissione renale** La dose giornaliera deve essere personalizzata in base alla funzionalità renale.

Per i pazienti adulti, fare riferimento alla tabella seguente e modificare la dose come indicato. Per utilizzare questa tabella posologica è necessario valutare la clearance della creatinina del paziente (CLcr) in ml/min. La CLcr in ml/min può essere calcolata dalla determinazione della creatinina sierica (mg/dl) utilizzando, per adulti e adolescenti di peso superiore o uguale a 50 kg, la seguente formula:

$$CLcr \text{ (ml/min)} = \frac{[140 - \text{età (anni)}] \times \text{peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ nelle donne})$$

Inoltre, la CLcr viene aggiustata secondo l'area della superficie corporea (BSA) come segue:

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{CLcr \text{ (ml/min)}}{BSA \text{ del soggetto (m}^2\text{)}} \times 1,73$$

Aggiustamento posologico per pazienti adulti ed adolescenti di peso superiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:

Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e numero di somministrazioni
Normale	>80	500-1500 mg due volte al giorno
Lieve	50-79	500-1000 mg due volte al giorno
Moderata	30-49	250-750 mg due volte al giorno
Severa	<30	250-500 mg due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi <sup>(1)</sup>	-	500-1000 mg una volta al giorno <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Una dose di carico pari a 750 mg è raccomandata nel primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(2)</sup> Dopo la dialisi si raccomanda una dose supplementare compresa tra 250 e 500 mg.

Per bambini con ridotta funzionalità renale, la dose di levetiracetam deve essere adattata sulla base della funzionalità renale, perché la clearance del levetiracetam è correlata alla funzionalità renale. Questa raccomandazione si basa su uno studio condotto su pazienti adulti con ridotta funzionalità renale.

Nei giovani adolescenti, nei bambini e negli infanti, la CLcr, in ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, può essere stimata dalla determinazione della creatinina sierica (in mg/dl) utilizzando la seguente formula (formula di Schwartz):

$$CLcr \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{Altezza (cm)} \times ks}{\text{Creatinina sierica (mg/dl)}}$$

ks= 0,45 negli infanti nati a termine, di età fino a 1 anno; ks= 0,55 nei bambini di età inferiore a 13 anni e nelle femmine adolescenti; ks= 0,7 nei maschi adolescenti.

Aggiustamento posologico per infanti, bambini e adolescenti di peso inferiore a 50 kg con funzionalità renale alterata:



Gruppo	Clearance della creatinina (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose e frequenza <sup>(1)</sup>	
		Infanti da 1 mese a meno di 6 mesi	Infanti da 6 a 23 mesi, bambini e adolescenti di peso inferiore ai 50 kg
Normale	>80	7-21 mg/kg (0,07-0,21 ml/kg) due volte al giorno	10-30 mg/kg (0,10-0,30 ml/kg) due volte al giorno
Lieve	50-79	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) due volte al giorno	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) due volte al giorno
Moderata	30-49	3,5-10,5 mg/kg (0,035-0,105 ml/kg) due volte al giorno	5-15 mg/kg (0,05-0,15 ml/kg) due volte al giorno
Severa	<30	3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg) due volte al giorno	5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg) due volte al giorno
Pazienti con malattia renale allo stadio finale sottoposti a dialisi	--	7-14 mg/kg (0,07-0,14 ml/kg) una volta al giorno <sup>(2) (4)</sup>	10-20 mg/kg (0,10-0,20 ml/kg) una volta al giorno <sup>(3) (5)</sup>

<sup>(1)</sup> Utilizzare ITALEPT soluzione orale per dosi inferiori a 250 mg, per dosi non multiple di 250 mg quando non è possibile ottenere la dose raccomandata assumendo un numero multiplo di compresse, e per i pazienti incapaci di deglutire le compresse.

<sup>(2)</sup> Si raccomanda una dose di carico di 10,5 mg/kg il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(3)</sup> Si raccomanda una dose di carico di 15 mg/kg (0,15 ml/kg) il primo giorno di trattamento con levetiracetam.

<sup>(4)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 3,5-7 mg/kg (0,035-0,07 ml/kg).

<sup>(5)</sup> Dopo la dialisi, si raccomanda una dose supplementare di 5-10 mg/kg (0,05-0,10 ml/kg).

### Compromissione epatica

Non è necessario alcun adeguamento posologico nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. In pazienti con compromissione epatica severa, la clearance della creatinina può far sottostimare il grado di insufficienza renale. Pertanto, quando la clearance della creatinina è <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, si raccomanda una riduzione del 50% della dose di mantenimento giornaliera.

### Popolazione pediatrica

Il medico deve prescrivere la forma farmaceutica, la presentazione e il dosaggio più appropriati in base all'età, al peso e alla dose.

ITALEPT soluzione orale è la formulazione più indicata nella prima infanzia e nei bambini di età inferiore ai 6 anni. Inoltre, i dosaggi disponibili per le compresse non sono indicati per il trattamento iniziale dei bambini di peso inferiore a 25 kg, dei pazienti incapaci di deglutire le compresse o per la somministrazione di dosi inferiori a 250 mg. In tutti questi casi deve essere utilizzato ITALEPT soluzione orale.

**Monoterapia** Non sono state ancora stabilite la sicurezza e l'efficacia di ITALEPT somministrato in monoterapia nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 16 anni.

Non vi sono dati disponibili.

**Terapia aggiuntiva per bambini piccoli da 6 a 23 mesi di età, bambini (da 2 a 11 anni) e adolescenti (da 12 a 17 anni) di peso inferiore a 50 kg** La dose terapeutica iniziale è di 10 mg/kg due volte al giorno.

Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/kg due volte al giorno.

Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 10 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa. La dose in bambini di 50 kg o più è uguale a quella degli adulti.

Dose raccomandata nella prima infanzia a partire da 6 mesi di età, nei bambini e negli adolescenti:

Peso	Dose iniziale: 10 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 30 mg/kg due volte al giorno
6 kg <sup>(1)</sup>	60 mg (0,6 ml) due volte al giorno	180 mg (1,8 ml) due volte al giorno
10 kg <sup>(1)</sup>	100 mg (1 ml) due volte al giorno	300 mg (3 ml) due volte al giorno
15 kg <sup>(1)</sup>	150 mg (1,5 ml) due volte al giorno	450 mg (4,5 ml) due volte al giorno
20 kg <sup>(1)</sup>	200 mg (2 ml) due volte al giorno	600 mg (6 ml) due volte al giorno
25 kg	250 mg due volte al giorno	750 mg due volte al giorno
Da 50 kg <sup>(2)</sup>	500 mg due volte al giorno	1500 mg due volte al giorno

<sup>(1)</sup> I bambini dal peso di 25 kg o inferiore devono preferibilmente iniziare il trattamento con ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale.

<sup>(2)</sup> La dose in bambini e adolescenti dal peso di 50 kg o superiore è uguale a quella degli adulti.

### Terapia aggiuntiva per infanti da 1 mese a meno di 6 mesi di età

La dose terapeutica iniziale è di 7 mg/kg due volte al giorno. Sulla base della risposta clinica e della tollerabilità, la dose può essere aumentata fino a 21 mg/kg due volte al giorno. Gli aggiustamenti posologici non devono superare aumenti o diminuzioni di 7 mg/kg due volte al giorno ogni due settimane. Deve essere usata la dose efficace più bassa. Gli infanti devono iniziare il trattamento con ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale.

Dose raccomandata per infanti di età compresa tra 1 mese e meno di 6 mesi:

Peso	Dose iniziale: 7 mg/kg due volte al giorno	Dose massima: 21 mg/kg due volte al giorno
4 kg	28 mg (0,3 ml) due volte al giorno	84 mg (0,85 ml) due volte al giorno
5 kg	35 mg (0,35 ml) due volte al giorno	105 mg (1,05 ml) due volte al giorno
7 kg	49 mg (0,5 ml) due volte al giorno	147 mg (1,5 ml) due volte al giorno

È disponibile una presentazione:

- Un flacone da 300 ml con siringa graduata da 10 ml per uso orale (contenente fino a 1000 mg di levetiracetam), con una tacca graduata ogni 0,25 ml (corrispondente a 25 mg).

Questa presentazione deve essere prescritta ai bambini di età pari o superiore ai 4 anni, agli adolescenti e agli adulti.

### Modo di somministrazione

La soluzione orale può essere diluita in un bicchiere d'acqua o nel biberon e può essere assunta con o senza cibo. Con ITALEPT vengono forniti una siringa graduata per somministrazione orale, un adattatore per la siringa e le istruzioni per l'uso nel foglio illustrativo.

La dose giornaliera va ripartita in due somministrazioni uguali.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad altri derivati pirrolididici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### Compromissione renale

La somministrazione di ITALEPT in pazienti con compromissione renale può richiedere un aggiustamento posologico. In pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa si racco-

manda di valutare la funzionalità renale prima di stabilire la posologia (vedere paragrafo 4.2).

#### Suicidio

Casi di suicidio, tentato suicidio, idea e comportamento suicida sono stati riportati in pazienti trattati con antiepilettici (incluso levetiracetam). Una meta-analisi di studi randomizzati e controllati con placebo, condotti con medicinali antiepilettici, ha mostrato un lieve incremento del rischio di idea e comportamento suicida. Il meccanismo di tale rischio non è noto.

Di conseguenza, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda la comparsa di segni di depressione e/o idea e comportamento suicida, e deve essere preso in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e coloro che se ne prendono cura) devono essere avvisati che, nel caso in cui compaiano segni di depressione e/o idea o comportamento suicida, è necessario consultare un medico.

#### Popolazione pediatrica

Dai dati disponibili nei bambini non si evince un'influenza sulla crescita e sulla pubertà. Tuttavia, non sono noti gli effetti a lungo termine sull'apprendimento, l'intelligenza, la crescita, la funzione endocrina, la pubertà e sul potenziale riproduttivo nei bambini.

#### Eccipienti

ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale contiene metil paraidrossibenzoato (E218) e propil paraidrossibenzoato (E216), che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate). Il prodotto contiene inoltre maltitolo liquido; i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Medicinali antiepilettici

I dati provenienti da studi clinici pre-marketing, condotti negli adulti, indicano che levetiracetam non influenza le concentrazioni sieriche degli antiepilettici esistenti (fenitoina, carbamazepina, acido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentin e primidone) e che questi antiepilettici non influenzano la farmacocinetica di levetiracetam.

Come negli adulti, nei pazienti pediatrici cui sono state somministrate dosi fino a 60 mg/kg/die di levetiracetam, non c'è evidenza di interazioni clinicamente significative con altri medicinali.

Una valutazione retrospettiva di interazioni farmacocinetiche, in bambini e adolescenti affetti da epilessia (da 4 a 17 anni) ha confermato che la terapia aggiuntiva con levetiracetam somministrato per via orale non influenzava le concentrazioni sieriche allo stato stazionario di carbamazepina e valproato somministrati contemporaneamente.

Tuttavia, i dati hanno suggerito una clearance del levetiracetam del 20% più elevata nei bambini che assumono medicinali antiepilettici con un effetto di induzione enzimatica. Non è richiesto un aggiustamento della dose.

#### Probenecid

Il probenecid (500 mg quattro volte al giorno), un agente bloccante della secrezione tubulare renale, ha mostrato di inibire la clearance renale del metabolita primario, ma non di levetiracetam. Tuttavia, la concentrazione di questo metabolita rimane bassa.

#### Metotrexato

È stato riportato che la somministrazione concomitante di levetiracetam e metotrexato diminuisce la clearance del metotrexato, con conseguente concentrazione ematica di metotrexato aumentata/prolungata fino a livelli potenzialmente tossici. I livelli ematici di metotrexato e levetiracetam devono essere attentamente monitorati nei pazienti trattati in concomitanza con i due farmaci.

#### Contraccettivi orali e altre interazioni farmacocinetiche

Levetiracetam 1000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica dei contraccettivi orali (etinilestradiolo e levonorgestrel); i parametri endocrini (ormone luteinizzante e progesterone) non sono stati modificati. Levetiracetam 2000 mg al giorno non ha influenzato la farmacocinetica di digossina e warfarin; i tempi di protrombina non sono stati modificati.

La somministrazione concomitante di digossina, contraccettivi orali e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di levetiracetam.

#### Lassativi

Sono stati riportati casi isolati di diminuita efficacia di levetiracetam quando il lassativo osmotico macrogol è stato somministrato in concomitanza con levetiracetam per via orale. Pertanto, macrogol non deve essere assunto per via orale da un'ora prima ad un'ora dopo l'assunzione di levetiracetam.

#### Cibo e alcool

L'entità dell'assorbimento di levetiracetam non è stata modificata dal cibo, ma la velocità di assorbimento era lievemente ridotta. Non sono disponibili dati sulle interazioni di levetiracetam con l'alcool.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Dati post-marketing di diversi registri prospettici di gravidanza hanno documentato i risultati della esposizione a levetiracetam in monoterapia in più di 1.000 donne durante il primo trimestre di gravidanza. Nel complesso, questi dati non suggeriscono un sostanziale aumento del rischio di malformazioni congenite maggiori, sebbene un rischio teratogeno non possa essere completamente escluso. La terapia con più farmaci antiepilettici è associata ad un più alto rischio di malformazioni congenite rispetto alla monoterapia e pertanto la monoterapia deve essere presa in considerazione.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). ITALEPT non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi, a meno che non sia strettamente necessario.

Le alterazioni fisiologiche durante la gravidanza possono influenzare le concentrazioni di levetiracetam. Durante la gravidanza, è stata osservata una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di levetiracetam. Questa riduzione è più pronunciata durante il terzo trimestre (fino al 60% della concentrazione basale prima della gravidanza).

Le donne in gravidanza trattate con levetiracetam devono essere accuratamente seguite dal punto di vista clinico.

L'interruzione dei trattamenti antiepilettici può comportare una esacerbazione della malattia che può essere nociva per la madre e per il feto.

#### Allattamento

Levetiracetam è escreto nel latte materno. Pertanto, l'allattamento con latte materno non è raccomandato. Tuttavia, se il trattamento con levetiracetam è necessario durante l'allattamento, deve essere valutato il rapporto rischio/beneficio del trattamento, tenendo in considerazione l'importanza dell'allattamento con latte materno.

#### Fertilità

Non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità negli studi sugli animali (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili dati clinici; il rischio potenziale nell'uomo è sconosciuto.

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

Levetiracetam ha una bassa o moderata influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Data la possibile differenziale sensibilità individuale, alcuni pazienti possono manifestare sonnolenza o altri sintomi legati all'azione sul sistema nervoso centrale, specialmente all'inizio del trattamento o in seguito ad un incremento della dose.

Si raccomanda pertanto cautela nei pazienti che sono impegnati in attività che richiedono elevata concentrazione, quali guidare autoveicoli o azionare macchinari.

I pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari finché non sia stato accertato che la loro abilità ad eseguire queste attività non sia compromessa.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state rinfaringite, sonnolenza, cefalea, affaticamento e capogiro. Il profilo delle reazioni avverse di seguito presentato si basa sull'analisi degli studi clinici controllati verso placebo aggregati, relativi a tutte le indicazioni studiate, per un totale di 3.416 pazienti trattati con levetiracetam.

Questi dati sono integrati con l'uso di levetiracetam in corrispondenti studi di estensione in aperto, così come dall'esperienza post-marketing. Il profilo di sicurezza del levetiracetam è ge-

neralmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età (pazienti adulti e pediatrici) e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia.

#### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate nel corso di studi clinici (adulti, adolescenti, bambini ed infanti di età superiore ad 1 mese) e nell'e-

sperienza post-marketing sono elencate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

Le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità e la loro frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Categoria di frequenza			
	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite			Infezione
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, leucopenia	Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosi
Disturbi del sistema immunitario				Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), ipersensibilità (incluso angioedema e anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Perdita di peso, aumento di peso	Iponatriemia
Disturbi psichiatrici		Depressione, ostilità/aggressività, ansia, insonnia, nervosismo/irritabilità	Tentato suicidio, idea suicida, disturbo psicotico, comportamento anormale, allucinazioni, collera, stato confusionale, attacco di panico, labilità affettiva/sbalzi d'umore, agitazione	Suicidio riuscito, disturbo della personalità, pensiero anormale
Patologie del sistema nervoso	Sonnolenza, cefalea	Convulsione, disturbo dell'equilibrio, capogiro, letargia, tremore	Amnesia, compromissione della memoria, coordinazione anormale/atassia, parestesia, alterazione dell'attenzione	Coreoatetosi, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio			Diplopia, visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigine		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse		
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, diarrea, dispepsia, vomito, nausea		Pancreatite
Patologie epatobiliari			Test della funzionalità epatica anormali	Insufficienza epatica, epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash	Alopecia, eczema, prurito	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			Debolezza muscolare, mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia/affaticamento		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura			Traumatismo	



#### Descrizione di determinate reazioni avverse

Il rischio di anoressia è più elevato quando assieme al levetiracetam viene somministrato il topiramato. In numerosi casi di alopecia, è stata osservata guarigione dopo la sospensione del trattamento con levetiracetam. In alcuni dei casi di pancitopenia è stata identificata soppressione del midollo osseo.

#### Popolazione pediatrica

In pazienti di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, un totale di 190 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. Sessanta (60) di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In pazienti di età compresa tra 4 e 16 anni, un totale di 645 pazienti è stato trattato con levetiracetam in studi controllati con placebo ed in studi di estensione in aperto. 233 di questi pazienti sono stati trattati con levetiracetam in studi controllati con placebo. In entrambi questi intervalli di età pediatrica, questi dati sono integrati con l'esperienza post-marketing relativa all'uso di levetiracetam.

Inoltre, 101 bambini di età inferiore a 12 mesi sono stati esposti in uno studio di sicurezza post-autorizzazione. Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza per levetiracetam in infanti di età inferiore a 12 mesi con epilessia. Il profilo delle reazioni avverse del levetiracetam è generalmente simile nell'ambito dei diversi gruppi di età e delle indicazioni approvate nel trattamento dell'epilessia. Negli studi clinici controllati con placebo, i risultati sulla sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con il profilo di sicurezza di levetiracetam negli adulti, ad eccezione delle reazioni avverse comportamentali e psichiatriche che sono state più comuni nei bambini rispetto che negli adulti. Nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 4 e 16 anni, sono stati riportati più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo vomito (molto comune, 11,2%), agitazione (comune, 3,4%), sbalzi d'umore (comune, 2,1%), labilità affettiva (comune, 1,7%), aggressività (comune, 8,2%), comportamento anormale (comune, 5,6%) e letargia (comune, 3,9%). In infanti e bambini di età compresa tra 1 mese e meno di 4 anni, sono state riportate più frequentemente che in altri gruppi di età o nel profilo di sicurezza complessivo irritabilità (molto comune, 11,7%) e coordinazione anormale (comune, 3,3%).

Uno studio di sicurezza sui pazienti pediatrici, condotto secondo un disegno di non inferiorità, in doppio cieco e controllato con placebo, ha valutato gli effetti cognitivi e neuro-psicologici di levetiracetam in bambini da 4 a 16 anni di età con crisi convulsive a esordio parziale. Il levetiracetam si è dimostrato non differente (non inferiore) rispetto al placebo per quanto riguarda la modifica rispetto al basale nel punteggio ottenuto ai test "Attenzione e Memoria" della scala di Leiter-R (*Memory Screen Composite score*) nella popolazione per-protocol. I risultati correlati alle funzioni comportamentali ed emozionali hanno indicato un peggioramento, nei pazienti trattati con levetiracetam, del comportamento aggressivo misurato in maniera standardizzata e sistemica, con l'utilizzo di uno strumento validato (*CBCL - Achenbach Child Behavior Checklist*).

Tuttavia, i soggetti che hanno assunto levetiracetam nello studio in aperto di follow-up a lungo termine non hanno manifestato, in media, un peggioramento delle loro funzioni comportamentali ed emozionali; in particolare, le valutazioni dell'aggressività nei comportamenti non sono peggiorate rispetto al basale.

#### 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 dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/responsabili>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### Sintomi

Sonnolenza, agitazione, aggressività, ridotto livello di coscienza, depressione respiratoria e coma sono stati osservati con sovradosaggi di levetiracetam.

##### Trattamento del sovradosaggio

Dopo un sovradosaggio acuto, lo stomaco può essere svuotato mediante lavanda gastrica o induzione del vomito. Non esiste

un antidoto specifico per levetiracetam. Il trattamento del sovradosaggio dovrà essere sintomatico e può includere l'emodialisi. L'efficienza di estrazione mediante dialisi è del 60% per levetiracetam e del 74% per il metabolita primario.

#### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

##### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiepilettici, altri antiepilettici, codice ATC: N03AX14.

Il principio attivo, levetiracetam, è un derivato pirrolidonic (S-enantiomero dell' $\alpha$ -etil- 2-oxo-1-pirrolidin acetamide), non correlato chimicamente con sostanze ad attività antiepilettica esistenti.

##### Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione di levetiracetam non è stato ancora del tutto spiegato. Esperimenti *in vitro* ed *in vivo* suggeriscono che levetiracetam non altera le caratteristiche cellulari di base e la normale neurotrasmissione.

Studi *in vitro* dimostrano che levetiracetam agisce sui livelli intraneuronali di  $Ca^{2+}$  attraverso la parziale inibizione delle correnti di  $Ca^{2+}$  di tipo N e riducendo il rilascio di  $Ca^{2+}$  dai depositi intraneuronali. Inoltre, il farmaco inverte parzialmente la riduzione, indotta da zinco e  $\beta$ -carboline, delle correnti indotte da GABA e glicina. Studi *in vitro* hanno inoltre evidenziato che levetiracetam si lega ad uno specifico sito nel tessuto cerebrale dei roditori.

Questo sito di legame è la proteina 2A della vescicola sinaptica, che si ritiene sia coinvolta nella fusione della vescicola e nell'esocitosi del neurotrasmettitore. Levetiracetam e i relativi analoghi mostrano un grado di affinità per il legame alla proteina 2A della vescicola sinaptica che è correlato con la potenza della loro protezione antiepilettica nel modello audiogenico di epilessia nel topo. Questa scoperta suggerisce che l'interazione tra levetiracetam e la proteina 2A della vescicola sinaptica sembra aver parte nel meccanismo d'azione antiepilettica del medicinale.

##### Effetti farmacodinamici

Il levetiracetam induce un'azione di protezione nei confronti delle crisi epilettiche in un ampio spettro di modelli animali di epilessia parziale e generalizzata primaria, senza avere un effetto pro-convulsivante. Il metabolita primario è inattivo. Nell'uomo, un'attività in condizioni di epilessia sia parziale che generalizzata (scarica epilettiforme/risposta fotoparossistica) ha confermato l'ampio spettro del profilo farmacologico del levetiracetam.

##### Efficacia e sicurezza clinica

**Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi parziali con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti, bambini ed infanti a partire da 1 mese di età con epilessia**

Negli adulti, l'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in 3 studi in doppio cieco, controllati con placebo, con dosi di 1000 mg, 2000 mg o 3000 mg/die, suddivise in 2 somministrazioni, per una durata di trattamento fino a 18 settimane. In una analisi globale, la percentuale di pazienti che ha ottenuto una riduzione della frequenza delle crisi parziali per settimana, nel periodo di trattamento a dose stabile (12/14 settimane), uguale o superiore al 50% rispetto al basale, è stata del 27,7%, 31,6% e 41,3% dei pazienti trattati rispettivamente con 1000, 2000 o 3000 mg di levetiracetam e del 12,6% per i pazienti trattati con placebo.

**Popolazione pediatrica** L'efficacia di levetiracetam nei pazienti pediatrici (dai 4 ai 16 anni di età) è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 198 pazienti ed ha avuto una durata di trattamento di 14 settimane. In questo studio, i pazienti hanno assunto levetiracetam alla dose fissa di 60 mg/kg/die (con due somministrazioni giornaliere).

Il 44,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo ha avuto, rispetto al basale, una riduzione della frequenza delle crisi convulsive a esordio parziale per settimana uguale o superiore al 50%. Con il trattamento continuato a lungo termine, l'11,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,2% è rimasto libero da crisi per almeno 1 anno.

Nei pazienti pediatrici (da 1 mese a meno di 4 anni di età), l'efficacia di levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 116 pazienti e ha avuto una durata di trattamento di 5 giorni. In questo studio è stata prescritta ai pazienti una dose giornaliera di 20 mg/kg,

25 mg/kg, 40 mg/kg o 50 mg/kg di soluzione orale, basandosi sullo schema di titolazione della dose riferito alla loro età. Nello studio sono state utilizzate le seguenti dosi: 20 mg/kg/die, titolata a 40 mg/kg/die, per infanti da un mese a meno di sei mesi di età; 25 mg/kg/die, titolata a 50 mg/kg/die, per infanti e bambini da 6 mesi a meno di 4 anni di età. La dose totale giornaliera è stata suddivisa in due somministrazioni al giorno.

Il principale parametro dell'efficacia del trattamento è stato il tasso di pazienti responsivi (percentuale di pazienti con una riduzione della frequenza media giornaliera delle crisi convulsive a esordio parziale  $\geq 50\%$  rispetto ai valori basali), valutato da un esaminatore unico in cieco utilizzando un video EEG per un periodo di 48 ore. L'analisi dell'efficacia è stata effettuata su 109 pazienti che erano stati sottoposti a video EEG per almeno 24 ore, sia durante il periodo basale che durante il periodo di valutazione. Il 43,6% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 19,6% dei pazienti trattati con placebo sono stati considerati responsivi. I risultati sono coerenti nei diversi gruppi di età. Nel trattamento continuato a lungo termine, l'8,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi per almeno 6 mesi e il 7,8% è stato libero da crisi per almeno 1 anno.

35 infanti di età inferiore ad 1 anno, dei quali solo 13 di età inferiore ai 6 mesi, con crisi ad esordio parziale sono stati esposti in studi clinici controllati con placebo.

**Monoterapia nel trattamento delle crisi convulsive ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in pazienti a partire da 16 anni di età con epilessia di nuova diagnosi** L'efficacia del levetiracetam in monoterapia è stata dimostrata in uno studio comparativo di non inferiorità in doppio cieco, a gruppi paralleli, verso carbamazepina a rilascio controllato (CR), in 576 pazienti di 16 anni di età o più, con epilessia di nuova o recente diagnosi. I pazienti dovevano presentare solo crisi parziali non provocate oppure crisi tonico-cloniche generalizzate. I pazienti sono stati randomizzati a carbamazepina CR 400-1200 mg/die o levetiracetam 1000-3000 mg/die e il trattamento ha avuto una durata fino a 121 settimane in base alla risposta.

La libertà dalle crisi per un periodo di 6 mesi è stata ottenuta nel 73,0% dei pazienti trattati con levetiracetam e nel 72,8% dei pazienti trattati con carbamazepina CR; la differenza assoluta corretta tra i trattamenti è stata dello 0,2% (IC 95%:-7,8 8,2). Più della metà dei soggetti è rimasta libera da crisi per 12 mesi (56,6% e 58,5% dei soggetti trattati rispettivamente con levetiracetam e carbamazepina CR).

In uno studio che rifletteva la pratica clinica, il trattamento antiepilettico concomitante ha potuto essere sospeso in un numero limitato di pazienti che avevano risposto alla terapia aggiuntiva con levetiracetam (36 pazienti adulti su 69).

**Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi miocloniche in adulti ed adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia mioclonica giovanile** L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 16 settimane, in pazienti a partire dai 12 anni di età e oltre, affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi miocloniche in differenti sindromi. La maggioranza dei pazienti presentava epilessia mioclonica giovanile.

In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die, somministrata in due dosi separate.

Il 58,3% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 23,3% dei pazienti trattati con placebo ha avuto almeno una riduzione del 50% dei giorni con crisi miocloniche per settimana.

A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 28,6% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 6 mesi ed il 21,0% dei pazienti è rimasto libero da crisi miocloniche per almeno 1 anno.

**Terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi tonico-cloniche generalizzate primarie in adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età con epilessia generalizzata idiopatica** L'efficacia del levetiracetam è stata dimostrata in uno studio di 24 settimane in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso adulti, adolescenti e un numero limitato di bambini affetti da epilessia generalizzata idiopatica con crisi tonico-cloniche generalizzate primarie (PGTC) in differenti sindromi (epilessia mioclonica giovanile, epilessia giovanile da assenza, epilessia

infantile da assenza oppure epilessia con crisi da grande male al risveglio). In questo studio, la dose di levetiracetam è stata di 3000 mg/die per adulti e adolescenti oppure di 60 mg/kg/die per i bambini, somministrata in due dosi separate.

Il 72,2% dei pazienti trattati con levetiracetam e il 45,2% dei pazienti trattati con placebo ha avuto una riduzione della frequenza delle crisi PGTC per settimana uguale o superiore al 50%. A seguito del trattamento continuato a lungo termine, il 47,4% dei pazienti è rimasto libero da crisi tonico-cloniche per almeno 6 mesi e il 31,5% è stato libero da crisi tonico-cloniche per almeno 1 anno.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Levetiracetam è un composto estremamente solubile e permeabile. Il profilo farmacocinetico è lineare, con una scarsa variabilità intra- ed inter-individuale. Non c'è modificazione della clearance dopo somministrazioni ripetute. Non c'è evidenza di alcuna rilevante variabilità circadiana e per sesso e razza. Il profilo farmacocinetico è comparabile nei volontari sani e nei pazienti con epilessia.

Dato il suo completo e lineare assorbimento, i livelli plasmatici di levetiracetam possono essere predetti dalla dose orale espressa come mg/kg di peso corporeo. Perciò non c'è bisogno di monitorare i livelli plasmatici di levetiracetam.

È stata evidenziata negli adulti e nei bambini una significativa correlazione tra le concentrazioni nella saliva e nel plasma (il rapporto delle concentrazioni saliva/plasma variava in un intervallo da 1 a 1,7 per la formulazione orale in compresse e, dopo 4 ore dall'assunzione, per la formulazione orale in soluzione).

### Adulti e adolescenti

#### Assorbimento

Levetiracetam è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità orale assoluta è prossima al 100%.

Le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) sono raggiunte 1,3 ore dopo l'assunzione. Lo stato stazionario è raggiunto dopo due giorni di somministrazione di due dosi quotidiane.

Le concentrazioni al picco plasmatico ( $C_{max}$ ) sono tipicamente di 31 e 43  $\mu\text{g/ml}$  in seguito, rispettivamente, ad una singola dose di 1000 mg e a una dose di 1000 mg ripetuta due volte al giorno.

L'entità di assorbimento non è dose dipendente e non è influenzata dal cibo.

#### Distribuzione

Non sono disponibili dati sulla distribuzione tissutale nell'uomo. Né levetiracetam né il suo metabolita primario si legano significativamente alle proteine plasmatiche (<10%). Il volume di distribuzione di levetiracetam va approssimativamente da 0,5 a 0,7 l/kg, ed è un valore prossimo al volume totale corporeo di acqua.

#### Biotrasformazione

Levetiracetam non è ampiamente metabolizzato nell'uomo. La principale via metabolica (24% della dose) è l'idrolisi enzimatica del gruppo acetamide. La produzione del metabolita primario, ucb L057, non è supportata dalle isoforme del citocromo P450 epatico.

L'idrolisi del gruppo acetamide è stata misurabile in numerosi tessuti, comprese le cellule ematiche. Il metabolita ucb L057 è farmacologicamente inattivo.

Sono stati inoltre identificati due metaboliti minori. Uno è stato ottenuto dall'idrossilazione dell'anello pirrolidone (1,6% della dose) e l'altro dall'apertura dell'anello pirrolidone (0,9% della dose). Altri componenti non noti erano responsabili soltanto dello 0,6% della dose.

*In vivo* non sono state evidenziate interconversioni enantiomeriche né per levetiracetam né per il suo metabolita primario.

*In vitro*, levetiracetam ed il suo metabolita primario hanno mostrato di non inibire le attività delle principali isoforme del citocromo P450 epatico umano (CYP3A4, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 1A2), della glucuronil transferasi (UGT1A1 e UGT1A6) e dell'epossido idrossilasi. Inoltre, levetiracetam non influenza la glucuronazione *in vitro* dell'acido valproico.

In colture di epatociti umani, levetiracetam ha avuto un effetto minimo o nullo su CYP1A2, SUL1E1 o UGT1A1. Levetiracetam ha causato una moderata induzione del CYP2B6 e del CYP3A4. I dati *in vitro* ed i dati *in vivo* relativi alla interazione con contraccettivi orali, digossina e warfarin indicano che non è attesa alcu-

na significativa induzione enzimatica *in vivo*. Quindi, l'interazione di ITALEPT con altre sostanze, o *viceversa*, è improbabile.

#### Eliminazione

L'emivita plasmatica negli adulti è di  $7\pm 1$  ore e non si modifica in relazione alla dose, alla via di somministrazione o alla somministrazione ripetuta. La clearance totale corporea media è di 0,96 ml/min/kg.

La principale via di escrezione è la via urinaria, responsabile in media dell'eliminazione del 95% della dose somministrata (approssimativamente il 93% della dose è stato escreto entro 48 ore). L'eliminazione fecale rappresenta solo lo 0,3% della dose.

L'escrezione cumulativa urinaria di levetiracetam e del suo metabolita primario è responsabile rispettivamente dell'eliminazione del 66% e del 24% della dose, nell'arco delle prime 48 ore.

La clearance renale di levetiracetam e di ucb L057 è rispettivamente di 0,6 e 4,2 ml/min/kg, indicando che il levetiracetam è escreto mediante filtrazione glomerulare con successivo riassorbimento tubulare e che il metabolita primario è escreto anche mediante secrezione tubulare attiva oltre che con filtrazione glomerulare.

L'eliminazione di levetiracetam è correlata alla clearance della creatinina.

#### Anziani

Nell'anziano, l'emivita è aumentata di circa il 40% (da 10 a 11 ore). Ciò è dovuto alla riduzione della funzionalità renale in questa popolazione (vedere paragrafo 4.2).

#### **Compromissione renale**

La clearance corporea apparente sia di levetiracetam sia del suo metabolita primario è correlata alla clearance della creatinina. Nei pazienti con insufficienza renale di grado moderato e grave si raccomanda pertanto di aggiustare la dose giornaliera di mantenimento di ITALEPT, basandosi sulla clearance della creatinina (vedere paragrafo 4.2).

Nei soggetti adulti affetti da anuria con malattia renale allo stadio terminale, l'emivita è risultata approssimativamente pari a 25 e 3,1 ore, rispettivamente nei periodi tra le dialisi e durante la dialisi.

La frazione del levetiracetam rimossa era del 51% nel corso di una tipica seduta di dialisi di 4 ore.

#### **Compromissione epatica**

In soggetti con insufficienza epatica lieve e moderata non è stata rilevata alcuna modificazione significativa della clearance del levetiracetam. Nella maggioranza dei soggetti con compromissione epatica grave, la clearance del levetiracetam è stata ridotta di oltre il 50% a causa della compromissione renale concomitante (vedere paragrafo 4.2).

#### Popolazione pediatrica

##### Bambini (dai 4 ai 12 anni)

In seguito ad una singola somministrazione orale (20 mg/kg) in bambini (da 6 a 12 anni) con epilessia, l'emivita di levetiracetam è risultata di 6,0 ore.

La clearance apparente corretta in funzione del peso corporeo è risultata approssimativamente più alta del 30% rispetto agli adulti con epilessia.

In seguito a somministrazione orale per dosi ripetute (da 20 a 60 mg/kg/die) in bambini epilettici (da 4 a 12 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito. Il picco di concentrazione plasmatica è stato osservato a 0,5-1,0 ora dalla somministrazione. Sono stati osservati aumenti lineari e proporzionali alla dose per il picco delle concentrazioni plasmatiche e per l'area sotto la curva. L'emivita di eliminazione è risultata pari a circa 5 ore. La clearance corporea apparente è stata di 1,1 ml/min/kg.

##### Infanti e bambini (da 1 mese a 4 anni)

A seguito di somministrazione di una dose singola (20 mg/kg) di soluzione orale 100 mg/ml in bambini epilettici (da 1 mese a 4 anni), il levetiracetam è stato rapidamente assorbito e le concentrazioni plasmatiche di picco sono state osservate circa 1 ora dopo la somministrazione. I risultati farmacocinetici hanno indicato che l'emivita è più breve (5,3 ore) che negli adulti (7,2 ore) e la clearance apparente è risultata più veloce (1,5 ml/min/kg) rispetto agli adulti (0,96 ml/min/kg).

Nelle analisi farmacocinetiche di popolazione condotte in pazienti da 1 mese a 16 anni di età, il peso corporeo era significativamente correlato alla clearance apparente (la clearance aumentava all'aumentare del peso corporeo) ed al volume di

distribuzione apparente. Anche l'età ha influenzato entrambi i parametri. Questo effetto è risultato marcato per i bambini più piccoli e attenuato con l'aumentare dell'età, per poi diventare trascurabile intorno ai 4 anni di età.

In entrambe le analisi farmacocinetiche di popolazione, vi è stato un aumento del 20% circa della clearance apparente del levetiracetam quando somministrato assieme a un farmaco antiepilettico induttore enzimatico.

#### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Gli effetti indesiderati non osservati negli studi clinici, ma visti nel ratto e in minore entità nel topo, a livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione nell'uomo e con possibile rilevanza per l'uso clinico, sono state variazioni epatiche come indice di una risposta adattativa, quali aumento ponderale ed ipertrofia centrolobulare, infiltrazione adiposa ed innalzamento degli enzimi epatici nel plasma.

Nel ratto non si sono osservate reazioni avverse sulla fertilità maschile e femminile o sulla capacità riproduttiva a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6 volte la dose massima giornaliera raccomandata nell'uomo -MRHD, *Maximum Recommended Human Daily Dose*- in base ai mg/m<sup>2</sup> o in base all'esposizione), sia nella generazione parentale che nella generazione F1.

Due studi sullo sviluppo embrio-fetale (EFD: *Embryo-Fetal Development*) sono stati condotti nel ratto a 400, 1200 e 3600 mg/kg/die. A 3600 mg/kg/die, in uno solo dei 2 studi EFD si è registrato un lieve calo di peso fetale associato ad un aumento marginale delle alterazioni scheletriche/anomalie minori. Non si è verificato alcun effetto sulla mortalità embrionale, né vi è stato un aumento dell'incidenza di malformazioni. Il NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) è stato di 3600 mg/kg/die per le femmine di ratto gravide (12 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>) e 1200 mg/kg/die per i feti.

Quattro studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti sul coniglio utilizzando dosi di 200, 600, 800, 1200 e 1800 mg/kg/die. La dose di 1800 mg/kg/die ha indotto una marcata tossicità materna e una diminuzione del peso fetale, in associazione con una maggiore incidenza di feti con anomalie cardiovascolari/scheletriche. Il NOAEL è stato <200 mg/kg/die per le madri e di 200 mg/kg/die per i feti (equivalente alla MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

Uno studio sullo sviluppo peri- e post-natale è stato condotto sul ratto con dosi di levetiracetam di 70, 350 e 1800 mg/kg/die. Il NOAEL è stato  $\geq 1800$  mg/kg/die per le femmine F0 e per la generazione F1 per quanto riguarda la sopravvivenza, l'accrescimento e lo sviluppo fino allo svezzamento (6 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

Studi nel ratto e nel cane, nell'animale neonato e giovane, hanno dimostrato che non si manifestano effetti indesiderati in alcuno degli endpoint standard di sviluppo o di maturazione a dosi fino a 1800 mg/kg/die (6-17 volte la MRHD in base ai mg/m<sup>2</sup>).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio citrato diidrate  
Acido citrico monoidrato  
Metil paraidrossibenzoato (E218)  
Propil paraidrossibenzoato (E216)  
Ammonio glicirrinato  
Glicerolo (E422)  
Maltitolo liquido (E965)  
Acesulfame potassio (E950)  
Aroma di pompelmo  
Acqua purificata

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura: 7 mesi.



#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare il flacone in posizione verticale.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

300 ml di soluzione in un flacone di vetro ambrato (tipo III) con chiusura a prova di bambino (polipropilene), in una scatola di cartone contenente anche una siringa da 10 ml per uso orale, con tacca graduata ogni 0,25 ml (polipropilene, polietilene), e un adattatore per la siringa (polietilene).

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

So.Se.PHARM S.r.l. - Via dei Castelli Romani, 22-00071 Pomezia (Roma) Italia. Concessionario per la vendita: Istituto Luso Farmaco D'Italia SpA – Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI).

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

AIC 040273031 - "100 mg/ml soluzione orale" 1 flacone da 300 ml + 1 siringa orale da 10 ml.

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Prima Autorizzazione: 19 Luglio 2012.

Rinnovo: 19 Luglio 2016.

#### **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

14 Settembre 2016.

ITALEPT 100 mg/ml soluzione orale

Prezzo SSN € 37,97\* Classe A - Ricetta ripetibile.

*\*Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle determinazioni AIFA, 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006.*