



Report del simposio

IL PAZIENTE “EARLY FLUCTUATOR” IDENTIKIT e GESTIONE

Supplemento al numero 3/2023 di

la NEUROLOGIA
italiana

AGGIORNAMENTO E INFORMAZIONE PER LO SPECIALISTA NEUROLOGO

**Congresso nazionale
LIMPE-DISMOV ETS
4-6 maggio 2023
Padova**



Il paziente early fluctuator: quali criteri clinici?

Dottorssa **Margherita Fabbri**, Purpan Hospital, Toulouse, Francia

● La Malattia di Parkinson (MP) è attualmente la seconda malattia neurodegenerativa più frequente al mondo, dopo la Malattia di Alzheimer, con un'incidenza che è destinata ad aumentare in maniera esponenziale nelle prossime due decadi (prevalenza mondiale: circa 5 milioni; prevalenza mondiale nel 2040: 14 milioni).

La progressione della MP è relativamente lenta, con un decorso che evolve nell'arco di diverse decadi, chiaramente variabile a seconda dell'età di esordio della malattia, e con una mortalità leggermente aumentata rispetto alla popolazione di controllo (rischio di mortalità: 1,14; Okunoye O et al., 2021). Lo stadio di malattia è classicamente definito dallo score Hoehn and Yahr (HY) (Goetz, CG et al., 2004), che tiene in considerazione aspetti importanti come i sintomi uni o bilaterali, i sintomi assiali (instabilità posturale) e l'autonomia del paziente, ma non include altri fattori importanti come per esempio le complicanze motorie o la presenza e gravità di sintomi non motori, che sono utili per meglio stratificare i pazienti e definire una terapia adeguata.

La fase iniziale della Malattia di Parkinson è stata definita più recentemente dai criteri della Movement Disorder Society, pubblicati nel 2015, nei quali si definisce come "fase precoce del Parkinson" la presenza di malattia da meno di 5 anni e l'assenza delle cosiddette "red flags",

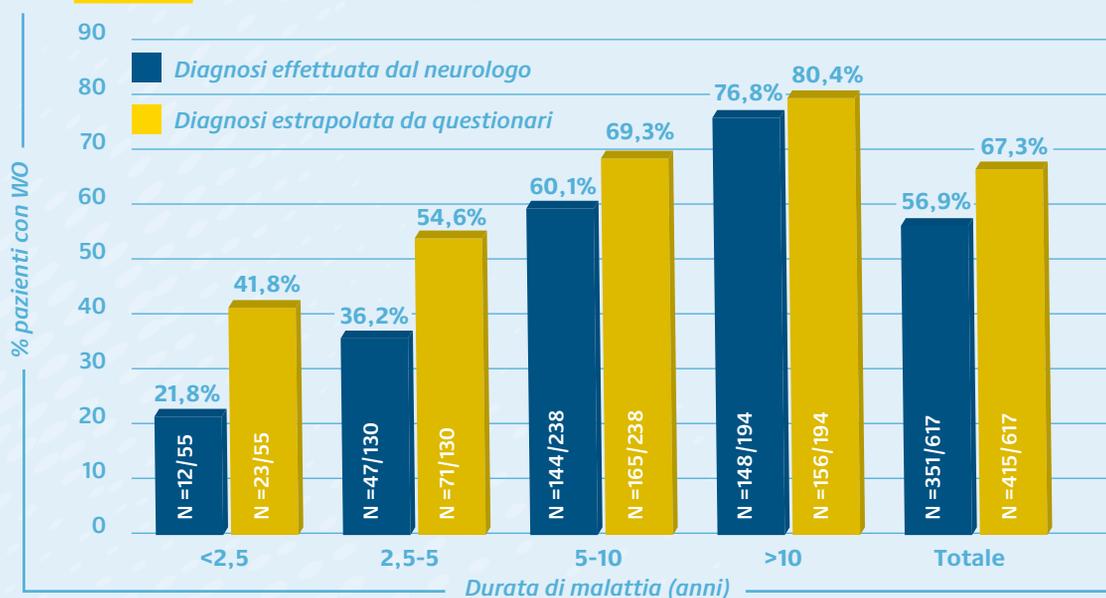
ovvero sintomi assiali precoci, alterazioni dei movimenti oculari, assenza di risposta alla terapia dopaminergica, assenza dei sintomi non-motori tipici della MP (iposmia, stitichezza ecc.). Alcuni di questi sintomi, come severi e precoci sintomi assiali e l'assenza della risposta alla terapia dopaminergica potrebbero fare infatti pensare ad una diagnosi alternativa di Parkinsonismo atipico.

Con l'evolversi della malattia, l'avanzamento della degenerazione dopaminergica e l'incremento delle dosi della terapia dopaminergica, i pazienti iniziano a sviluppare complicanze motorie, come per esempio fluttuazioni e discinesie. Le iniziali fluttuazioni motorie sono solitamente rappresentate dal wearing-off, mentre le fluttuazioni non motorie sono spesso riconducibili a situazioni come ansia, attacchi di panico o fatica.

Una fluttuazione motoria spesso sottovalutata è il cosiddetto "time to ON", che rappresenta circa i due terzi dell'OFF giornaliero, in particolare nelle prime fasi della malattia. Il time to ON mattutino (early morning OFF) e l'acinesia notturna sono quindi condizioni da investigare con particolare attenzione.

Nonostante le fluttuazioni motorie siano state classicamente legate alle fasi intermedie/avanzate di malattia ed aumentino con il passare degli anni (50% dei pazienti a 5 anni e 88% dei pazienti a 20 anni di malattia), diversi

Figura 1 Diagnosi di wearing off nel corso della malattia



Note: WO, wearing off - Fonte: Elaborazione grafica e da dati testuali da Stocchi F et al., 2014

Domande utili per identificare i pazienti early fluctuator

- La **prima domanda** riguarda come il soggetto si sente nel corso della giornata. Tale domanda potrebbe essere posta così: “Si sente uguale nell’arco di tutta la giornata, oppure le sue capacità di movimento cambiano?”.
- La **seconda domanda** riguarda l’effetto del farmaco: “Si sente un po’ diverso poco prima o poco dopo l’assunzione della levodopa?”.
- La **terza domanda** fa riferimento all’andamento nel corso della notte. In questo senso, possiamo chiedere al paziente, per esempio, se riesce a spostare le lenzuola e a muoversi nel letto o se avverte delle contrazioni dolorose, in particolare al mattino.
- Per **ultimo**, possiamo porre una domanda rispetto ai sintomi non motori, indagando se il paziente si sente un po’ ansioso o affaticato.

studi le riportano anche in fasi precoci di malattia (Shrag A et al., 2000; Nutt JG et al., 2001). Tra questi, si può fare riferimento ai dati dello studio DEEP (Stocchi F et al., 2014) che ha incluso 617 pazienti con malattia da almeno un anno, quindi in una fase molto precoce della malattia. Dai 2 anni e mezzo ai 5 anni dall’inizio della malattia, è emersa una prevalenza di fluttuazioni motorie pari al 36% quando riscontrate dal neurologo e al 54% quando estrapolata dai questionari (**Figura 1**). Tra i sintomi più frequenti in termini di wearing-off, sono emersi difficoltà di movimento, rigidità, presenza di crampi muscolari e di ansia. Già nei primi 5 anni malattia, secondo lo studio, possono essere simultaneamente presenti dai 2 ai 3 sintomi.

L’incidenza delle fluttuazioni motorie nelle prime fasi della malattia è stata invece indagata dallo studio di Kelly e collaboratori (Kelly MJ et al., 2019). Questo lavoro ha arruolato 734 pazienti con diagnosi di MP da meno di tre anni e mezzo, che sono stati seguiti per 10 anni con visite periodiche ogni 18 mesi. Da questo studio è emersa un’incidenza di fluttuazioni motorie del 17% ogni 18 mesi. Tale incidenza aumenta in determinate situazioni e, in particolare, è risultata maggiore all’avanzare della malattia, in pazienti che assumono dosi di levodopa più alte, nei good responders (soggetti che rispondono meglio alla terapia dopaminergica), in coloro che sono più giovani all’esordio della malattia e nei soggetti che hanno un numero maggiore di sintomi non motori, in particolare alterazioni dell’umore e ansia.

Stando sempre ai dati emersi dallo studio DEEP, si nota che, anche se nella maggior parte dei pazienti **le fluttuazioni motorie sono presenti solo nel 25% della giornata, hanno un impatto considerevole sulla qualità della vita**

dei soggetti che ne soffrono. Tale impatto è stato classificato come “moderato” nel 60% dei pazienti. Si tratta, quindi, di sintomi che, anche se di breve durata, presentano conseguenze clinicamente importanti sulla qualità della vita del paziente. Nonostante le attuali evidenze, non vi è ancora in letteratura una definizione univoca del paziente in fase precoce, con fluttuazioni motorie (early fluctuator). Uno studio che ci potrebbe aiutare per tale definizione è lo studio EARLY STIM (Schuepbach WMM et al. 2013), trial clinico che ha sottoposto a stimolazione cerebrale profonda pazienti definiti come “early fluctuators”: si tratta di pazienti con ≥ 4 anni dall’inizio dei sintomi motori e con discinesie o fluttuazioni motorie da ≤ 3 anni, uno stadio HY $\leq 2,5$ ed una buona risposta alla terapia dopaminergica. In conclusione, **una definizione di early fluctuator fa riferimento al paziente che, 1 o 2 anni dopo l’esordio dei sintomi motori e l’inizio della terapia dopaminergica e prima che sviluppi una malattia di Parkinson avanzata, comincia a presentare segnali non invalidanti di wearing-off.**

La difficoltà principale da parte del clinico nell’identificare questi pazienti risiede nel fatto che le visite ambulatoriali sono spesso troppo brevi per permettere l’utilizzo dei questionari di riferimento. In una survey condotta su 450 neurologi è emerso che solo il 4% di loro utilizzava il wearing-off questionnaire o altri questionari nella routine clinica. Per ovviare a queste difficoltà e per identificare con efficacia i pazienti early fluctuator possiamo fare riferimento a 4 o 5 domande indicative di questa condizione (**box qui sopra**). Non essendoci ancora una definizione clinica accettata dalla comunità scientifica internazionale dell’early fluctuator, occorrerà nel prossimo futuro individuare specifici criteri per una diagnosi il più condivisa e uniforme tra i clinici.



Il paziente early fluctuator: esperienze con opicapone

Dottor **Roberto Cilia**, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano

● Il Parkinson è una malattia neurodegenerativa progressiva nella quale si osserva una perdita di neuroni dopaminergici e uno squilibrio della neurotrasmissione nei gangli della base. La terapia farmacologica è principalmente volta, dunque, a ribilanciare il sistema, aumentando e ottimizzando la stimolazione dopaminergica a livello centrale. Nel paziente early fluctuator il clinico può optare per un riaggiustamento della terapia con levodopa, di solito aggiungendo una quarta dose di levodopa, oppure può associare un altro farmaco in aggiunta alla levodopa (approccio add-on), come un dopamino agonista, un inibitore MAO o un inibitore COMT e mantenere il dosaggio di levodopa ad un livello standard, che può essere calibrato sul peso corporeo del paziente.

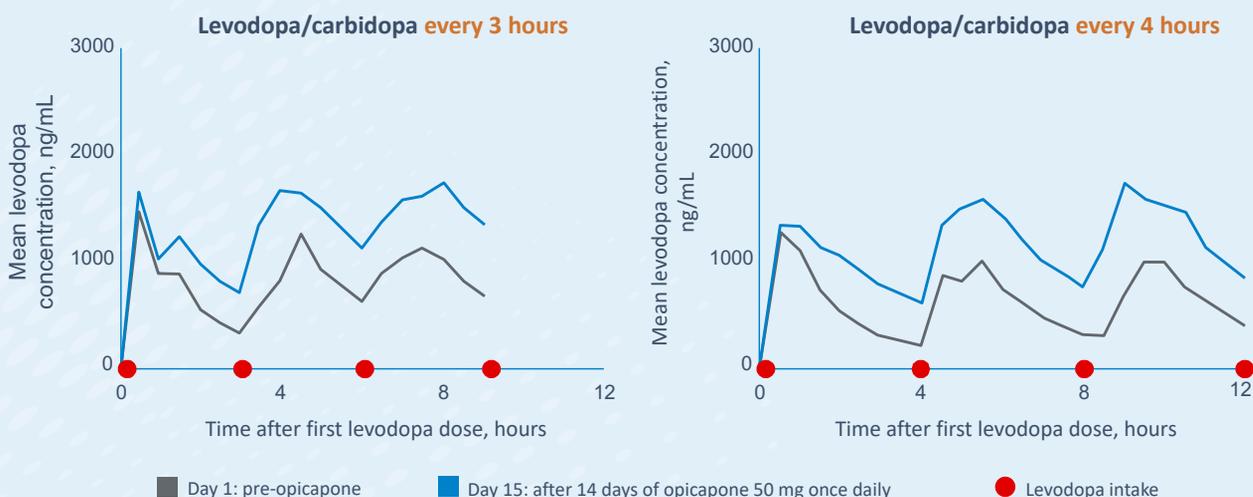
In una survey condotta a livello europeo dal professor Fabrizio Stocchi su un totale di 760 medici, si vede come alla comparsa delle fluttuazioni motorie l'approccio più utilizzato è quello di aumentare la levodopa (84% dei neurologi generici e 77% degli specialisti nei disturbi del movimento), mentre l'approccio add-on è scelto, nel paziente early fluctuator, solo da una minoranza (15% e 31% dei neurologi e specialisti, rispettivamente) (Stocchi F et al., 2023).

Entrambe le strategie sono finalizzate a stabilizzare il paziente riducendo le fluttuazioni motorie e migliorando il tempo in ON, ma oltre all'obiettivo clinico bisogna considerare anche

i sottostanti aspetti farmacocinetici; infatti **bisogna cercare di incrementare i livelli plasmatici minimi di levodopa evitando però di aumentare troppo la concentrazione massima (C_{max}), altrimenti compariranno le discinesie.**

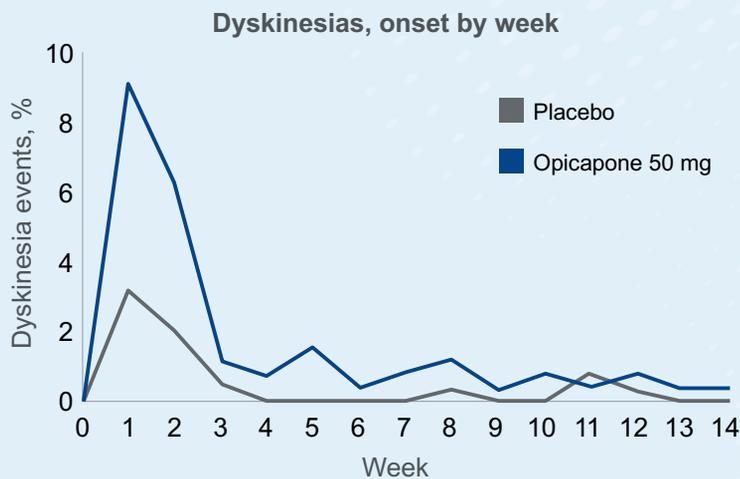
In quest'ottica, le strategie che vanno a modificare solo la levodopa in termini di dosaggio o di numero di dosi giornaliere presentano alcuni limiti: infatti, aumentando il dosaggio di ogni singola dose (per esempio da 100 a 150 mg) e rimanendo con le 3 somministrazioni giornaliere, si aumenta il picco della C_{max} , ma non si aumenta la concentrazione minima ad un livello sufficiente per evitare di andare incontro a fluttuazioni. Questa situazione, di certo, non risulta ottimale, perché può indurre discinesie. Aumentando invece il numero di dosi di levodopa, per esempio a 4 o 5, si può incorrere in altre problematiche, per esempio relative all'assorbimento delle dosi pomeridiane e quindi avere bassi livelli di levodopa. Infine, il frazionamento delle dosi (per esempio passando da 300 mg somministrati in 3 dosi, a 300 mg in 4 dosi) rappresenta un'altra strategia non sempre di successo, come del resto non sono particolarmente efficaci le formulazioni retard, in quanto esiste un assorbimento erratico della levodopa. Come fare, allora, per ottimizzare l'attività della levodopa e migliorare la sua farmacocinetica? Una valida opzione è l'aggiunta di un inibitore enzimatico, per esempio un inibitore COMT.

Figura 2 Effetto dell'aggiunta di opicapone sui livelli plasmatici di levodopa



Fonte: Adattato da Loewen G., et al. 2019

Figura 3 Incidenza di discinesia per settimana a partire dall'inizio del trattamento con opicapone



Fonte: adattata da Lees A et al., 2019

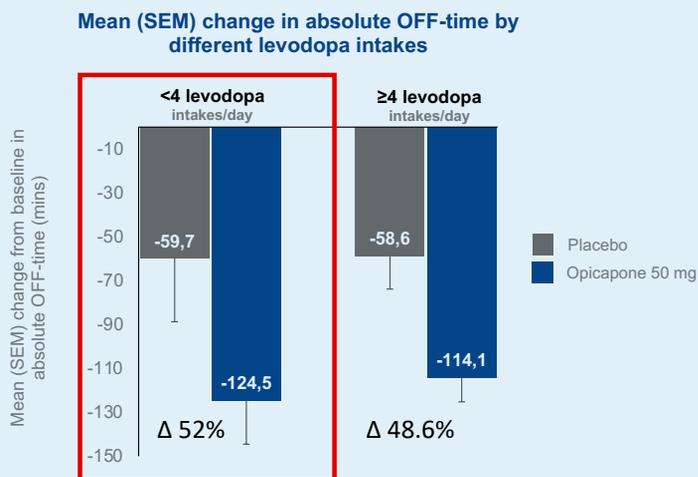
Opicapone è un inibitore COMT di terza generazione, a lunga durata d'azione, che viene somministrato una volta al giorno al dosaggio di 50 mg. I dati presentati in uno studio di fase I mostrano come utilizzando opicapone nel paziente che assume levodopa ogni 4 ore, la C_{max} della levodopa viene aumentata del 35%, a fronte di un aumento della concentrazione minima del 110% (Figura 2). In questo modo, si può ottenere un'ottimizzazione della terapia con un indice di fluttuazione che migliora in modo significativo, ovvero si riduce del 46%. Confrontando questi dati con quelli rilevati in pazienti che assumono levodopa ogni 3

ore, si vede come la C_{max} e la concentrazione minima della levodopa non cambino molto (rispettivamente con incrementi del 38% e del 100%), mentre l'indice di fluttuazione si riduce del 34% (Loewen G, et al. 2019).

Spostandoci dalla farmacocinetica alla clinica, una post-hoc analisi dello studio registrativo BIPARK ha mostrato che l'utilizzo di opicapone, come prima terapia in add-on nei pazienti con iniziale fluttuazione motoria, migliora il tempo in ON e riduce il tempo in OFF con un lieve aumento dei movimenti involontari (Ferreira J et al. 2020). Nella presentazione della dott.ssa Fabbri veniva indicato che le prime fluttuazioni possono presentarsi nel pomeriggio, o come acinesia mattutina: in questa post-hoc analisi si vede che opicapone somministrato la sera può migliorare il tempo all'ON e la durata dell'ON mattutino, mentre quest'ultimo effetto non è stato osservato con entacapone (Videnovic A et al. 2020). Un'altra post-hoc analisi su opicapone ha mostrato un altro aspetto importante, e cioè che le discinesie possono essere transitorie, presentandosi a inizio terapia ma andando a ridursi dopo 4 settimane (Figura 3) (Lees A et al. 2019).

Altro aspetto importante è valutare se somministrare levodopa in 3 o 4 dosi quando associata ad un inibitore enzimatico. Dati clinici dello studio BIPARK dimostrano che pazienti che assumono 3 dosi di levodopa associate ad opicapone presentano un miglioramento, in termini di riduzione del tempo in OFF, sovrapponibile a quello riscontrato nei pazienti che assumono 4 o più dosi (Figura 4); inoltre nei pazienti con 3 dosi, essendo soggetti in fase precoce di malattia, l'incidenza di discinesia è stata bassa (Rocha et al. 2021).

Figura 4 Riduzione del tempo in OFF rispetto al basale nei pazienti che assumono <4 o ≥4 dosi di levodopa



Note: SEM, standard error of the mean.

Fonte: Elaborazione grafica e da dati testuali Rocha JF et al. 2021;

Nell'ottica di ottimizzare il paziente in fase precoce di malattia, va segnalato che è in corso lo studio di fase III EPSILON, nel quale si sta valutando l'efficacia e sicurezza di opicapone anche nei pazienti non fluttuanti, e i cui risultati saranno comunicati a breve.

In conclusione, sebbene in passato le terapie in add-on alla levodopa siano state utilizzate quasi esclusivamente nei pazienti con fluttuazioni in fase avanzata, oggi ci stiamo orientando verso una identificazione precoce del paziente fluttuante e, grazie a conoscenze di farmacocinetica e farmacodinamica più approfondite, verso l'ottimizzazione dei livelli plasmatici di levodopa senza necessariamente aumentare il dosaggio, ma associando farmaci che ne migliorano la biodisponibilità.



L'importanza di una corretta identificazione e terapia del paziente early fluctuator

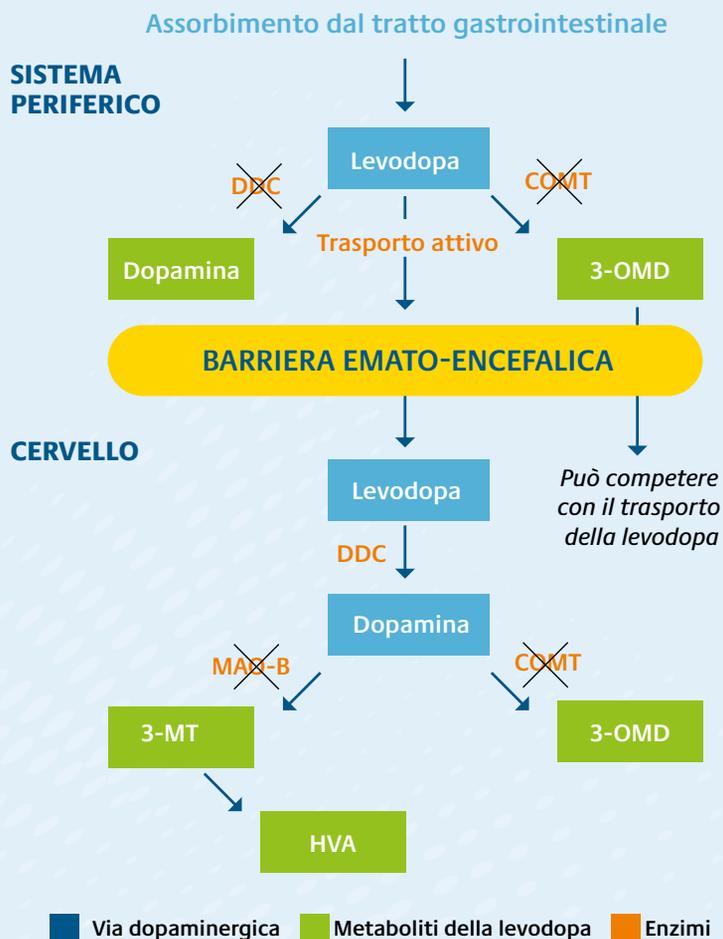
Professor **Fabrizio Stocchi**, Centro per la cura e la diagnosi del Parkinson, IRCCS San Raffaele, Roma

● Possiamo affermare che la Malattia di Parkinson è intrinsecamente fluttuante, e che le fluttuazioni aumentano di incidenza con il progredire della malattia. Quando si imposta o si riaggiusta la terapia per controllare le fluttuazioni, è importante scegliere uno schema terapeutico adeguato allo stadio del paziente e semplice da seguire. I rischi infatti sono da un lato il sottodosaggio, che può anche portare a non osservare inizialmente le fluttuazioni perché il paziente è sempre sotto dose e non raggiunge mai un vero ON, e dall'altro il sovradosaggio, che può esacerbare le complicanze motorie della terapia e causare le discinesie.

L'importanza di riconoscere il paziente early fluctuator deriva proprio dalla necessità di poter calibrare bene il trattamento fin dall'inizio, al fine di garantire al paziente un buon controllo degli aspetti motori e non motori, e quindi migliorarne la qualità della vita.

L'importanza di una corretta terapia della malattia in fase precoce deriva inoltre dal fatto che, essendo il wearing-off un fenomeno farmacodinamico, una corretta stabilizzazione della trasmissione a livello recettoriale può prevenire, o posticipare, la necessità di dover aumentare troppo il dosaggio di levodopa. In questo modo, si riduce il rischio di maggiori episodi di fluttuazioni e discinesie nel futuro.

Figura 5 Attività della COMT sul metabolismo di levodopa e dopamina



La dopamina non attraversa la barriera emato-encefalica, quindi viene somministrata come levodopa. Per evitare eventi avversi indesiderati della dopamina, come nausea e ipotensione, la levodopa deve essere convertita in dopamina centralmente piuttosto che a livello periferico, e ciò aumenta anche il suo effetto centrale. La carbidopa o la benserazide inibiscono la conversione periferica della levodopa in dopamina, consentendone un maggior afflusso al cervello, ma, di contro, è anche disponibile una maggiore quantità di levodopa per il catabolismo da parte della COMT. L'aggiunta di un COMT inibitore e carbidopa o benserazide blocca efficacemente la conversione periferica della levodopa in 3-OMD, aumentando l'emivita plasmatica di levodopa e la quantità di farmaco che raggiunge il cervello.

Gli inibitori della MAO-B come selegilina a basso dosaggio e rasagilina, agiscono all'interno del sistema nervoso centrale per ridurre la deaminazione ossidativa della dopamina, aumentando i livelli di dopamina nei depositi vescicolari.

Note: 3-MT, 3-metossitiramina; 3-OMD, 3-O-metilidopa; DDC, DOPA decarbossilasi; COMT, catecol-O-metiltransferasi; HVA, acido omovanilico; MAO, monoamino ossidasi
Fonte: adattata da LeWitt PA, 2008; Gershanik OS, 2015

In una fase precoce di fluttuazioni è dunque importante garantire un effetto di lunga durata dell'azione farmacologica, obiettivo che può essere raggiunto ottimizzando le 3 dosi di levodopa con una terapia di tipo add-on, ovvero con l'associazione di inibitori enzimatici. Come sottolineato dalla Dr.ssa Fabbri, bisognerebbe puntare al dosaggio più basso di levodopa, con la migliore associazione in add-on. **Mentre in passato si suggeriva di ritardare l'utilizzo iniziale di levodopa "risparmiandola" per le fasi più avanzate della malattia, oggi bisognerebbe "risparmiarla" tenendola bassa con l'utilizzo degli inibitori enzimatici.** Infatti, soprattutto in Europa, già da tempo ci si sta orientando verso la combinazione precoce di farmaci. In quest'ottica, così come il clinico utilizza ormai da tempo

un'associazione di levodopa e inibitori delle dopa-decarbossilasi (DDCi), si dovrebbe ragionare sull'utilità di associare anche un **inibitore COMT che vada ad agire sull'altra via metabolica della levodopa (Figura 5)**, così come un inibitore MAO.

In conclusione, in questo simposio abbiamo delineato il paziente che può essere considerato **early fluctuator: circa 5 anni di malattia, con early wearing OFF pomeridiano, acinesia notturna o mattutina.** Questo paziente dovrebbe essere trattato precocemente, ottimizzando la terapia e tenendo conto anche della sua qualità di vita: in quest'ottica, va considerata **l'opzione di mantenere le 3 o 4 dosi di levodopa, quindi una terapia semplice, e associare un inibitore enzimatico.**

Informazioni commerciali

Ongentys 50 mg - capsula rigida - uso orale - blister (OPA/AL/PVC/AL) - 30 capsule - AIC N. 044932034/E

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge (IVA esclusa) € 139,61

Prezzo al pubblico non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge (IVA esclusa) € 230,41

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR)

Bibliografia

- Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health, 2023. e-ISSN: 2585-2795; p-ISSN: 2654-1432 DOI: 10.26386/obrela.v6i1.261 p. 11-24
- Ferreira J et al. Opicapone as First-Line Adjunctive Levodopa Treatment in Parkinson's Disease Patients with Motor Fluctuations: Findings from BIPARK-I and II Combined Post-Hoc Analysis. *Mov Disord* 2020;35(suppl 1),S447
- Gershanik OS. Improving L-dopa therapy: the development of enzyme inhibitors. *Mov Disord* 2015;30:103-13
- Goetz CG et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations. *Mov Disord* 2004 Sep; 19(9): 1020-8.
- Kelly MJ et al. Predictors of motor complications in early Parkinson's disease: A prospective cohort study. *Mov Disord* 2019 Aug;34(8):1174-1183.
- Lees A et al. Safety Profile of Opicapone in the Management of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2019; 9:733-40
- LeWitt PA. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2008;359:2468-76
- Loewen G et al. *Mov Disord.* 2019;34(Suppl 2). Poster presented at the 23rd International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders; September 22-26, 2019
- Nutt JG. Motor fluctuations and dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2001; 8(2): 101-8.
- Okunoye O et al. Mortality of People with Parkinson's Disease in a Large UK-Based Cohort Study: Time Trends and Relationship to Disease Duration. *Mov Disord.* 2021 Dec; 36(12):2811-2820
- Rocha JF et al. The Added Benefit of Opicapone When Used Early in Parkinson's Disease Patients With Levodopa-Induced Motor Fluctuations: A Post-hoc Analysis of BIPARK-I and -II. *Front. Neurol.* 2021; 12: 754016
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123(Pt 11):2297-305.
- Schuepbach WMM. Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications. *N Engl J Med* 2013; 368:610-622
- Stocchi F et al. 24 Motor fluctuations in Parkinson's disease: Perceptions and treatment.
- Stocchi F et al. Early DEtection of wEaring off in Parkinson disease: The DEEP study. *Parkinsonism and Related Disorders* 2014; 20: 204e211.
- Videnovic A et al. Effect of opicapone and entacapone on early morning-OFF pattern in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord* 2020;35(suppl 1): S486

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ongentys 25 mg capsule rigide

Ongentys 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ongentys 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di opicapone.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 171,9 mg di lattosio (come monoidrato).

Ongentys 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di opicapone.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 148,2 mg di lattosio (come monoidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Ongentys 25 mg capsule rigide

Capsule di colore azzurro, misura 1, di circa 19 mm, con impresse le scritte "OPC 25" sulla parte superiore e "Bial" sulla parte inferiore della capsula.

Ongentys 50 mg capsule rigide

Capsule di colore blu scuro, misura 1, di circa 19 mm, con impresse le scritte "OPC 50" sulla parte superiore e "Bial" sulla parte inferiore della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ongentys è indicato come terapia aggiuntiva alle associazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (*DOPA decarboxylase inhibitors*, DDCI) in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzate con queste associazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 50 mg di opicapone. Ongentys deve essere assunto una volta al giorno prima di andare a dormire, almeno un'ora prima o un'ora dopo le associazioni a base di levodopa.

Aggiustamento della dose della terapia antiparkinson Ongentys deve essere somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa e potenzia gli effetti della levodopa. Per tale ragione, spesso è necessario aggiustare la dose della levodopa allungando gli intervalli di dosaggio e/o riducendo la quantità di levodopa per dose nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con opicapone in base alle condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose Se si dimentica una dose, la dose successiva deve essere assunta all'ora prevista. Il paziente non deve assumere una dose extra per compensare la dimenticanza della dose.

Popolazioni particolari

Anziani Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Usare con cautela nei pazienti di età ≥ 85 anni, perché l'esperienza in questa fascia d'età è limitata.

Compromissione renale Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose, perché opicapone non è escreto per via renale (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) è limitata. In questi pazienti è richiesta cautela e può essere necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2). Non vi è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C), quindi opicapone non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ongentys nella popolazione pediatrica con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie.

Modo di somministrazione

Uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere, con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Feocromocitoma, paraganglioma o altre neoplasie secernenti catecolamine. Anamnesi positiva per la sindrome neurolettica maligna e/o la rabdomiolisi non traumatica. Uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (MAO-A e MAO-B) (ad es. fenelzina, tranilcipromina e moclobemide), salvo quelli destinati al trattamento della malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aggiustamenti della dose della terapia antiparkinson

Ongentys deve essere somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa. Le precauzioni valide per il trattamento con levodopa devono quindi essere tenute in considerazione anche per Ongentys. Opicapone potenzia gli effetti della levodopa. Per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche correlate alla levodopa (ad es. discinesia, allucinazioni, nausea, vomito e ipotensione ortostatica), è spesso necessario aggiustare la dose giornaliera di levodopa prolungando gli intervalli di somministrazione e/o riducendo la dose di levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con Ongentys, in base alle condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Se la somministrazione di Ongentys viene interrotta, è necessario aggiustare la dose degli altri medicinali antiparkinson, in particolare della levodopa, al fine di avere un sufficiente livello di controllo dei sintomi.

Disturbi psichiatrici

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere consapevoli del fatto che nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri medicinali dopaminergici possono manifestarsi disturbi del controllo degli impulsi, tra cui gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e compulsiva. I pazienti devono essere monitorati regolarmente in merito allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi; qualora questi sintomi si presentino, si raccomanda di rivalutare il trattamento.

Altro

Negli studi condotti con inibitori nitrocatecolici della catecol-O-metiltransferasi (COMT) sono stati segnalati aumenti degli enzimi epatici. Per i pazienti che manifestano anoressia, astenia e calo ponderale progressivi in un lasso di tempo relativamente breve deve essere presa in considerazione una valutazione medica generale comprendente la funzione epatica.

Eccipienti

Ongentys contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Ongentys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoaminossidasi (MAO)

L'associazione di opicapone con inibitori delle MAO può determinare un'inibizione della maggior parte delle vie metaboliche delle catecolamine. Pertanto, l'uso concomitante di opicapone e inibitori delle MAO (ad es. fenelzina, tranilcipromina e moclobemide), salvo quelli destinati al trattamento della malattia di Parkinson, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

È consentito l'uso concomitante di opicapone e inibitori delle MAO per il trattamento della malattia di Parkinson, ad es. rasagilina (fino a 1 mg/die) e selegilina (fino a 10 mg/die come formulazione orale o 1,25 mg/die come formulazione ad assorbimento buccale).

Non vi è esperienza in merito all'uso concomitante di opicapone con safinamide, un inibitore delle MAO-B. L'uso concomitante di queste sostanze deve quindi essere valutato con la dovuta cautela.

Medicinali metabolizzati tramite COMT

Opicapone può interferire con il metabolismo di medicinali contenenti un gruppo catecolico metabolizzati tramite COMT, ad es. rimiterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dopexamina o dobutamina, con conseguente potenziamento degli effetti di questi medicinali. Quando si utilizza opicapone si consiglia un attento monitoraggio dei pazienti trattati con questi medicinali.

Antidepressivi triciclici e inibitori della ricaptazione della noradrenalina

L'esperienza con opicapone quando usato congiuntamente con antidepressivi triciclici e inibitori della ricaptazione della noradrenalina (ad es. venlafaxina, maprotilina e desipramina) è limitata. L'uso concomitante di queste sostanze deve quindi essere valutato con la dovuta cautela.

Chinidina

Uno studio condotto in volontari sani ha mostrato che quando una dose singola di 50 mg di opicapone veniva co-somministrata (entro 1 ora) con una dose singola di chinidina (600 mg), l'esposizione sistemica di opicapone diminuiva del 37% (AUC_{0-12h}). Pertanto, la co-somministrazione di chinidina con opicapone deve essere valutata attentamente in quanto dovrebbe essere evitata.

Substrati di CYP2C8 e OATP1B1

Opicapone è un inibitore debole *in vitro* di CYP2C8 e OATP1B1, mentre repaglinide è un substrato sensibile di CYP2C8 e OATP1B1. Uno studio condotto in soggetti sani ha mostrato che non sussistevano cambiamenti nell'esposizione a repaglinide quando veniva somministrato in seguito a una somministrazione di dosi giornaliere multiple di opicapone 50 mg.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di opicapone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Opicapone ha attraversato la placenta nel ratto. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ongentys non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I livelli di opicapone nel latte di ratti in allattamento erano equivalenti a quelli nel plasma. Non è noto se opicapone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ongentys.

Fertilità

Gli effetti di opicapone sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi sugli animali con opicapone non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

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

Opicapone in associazione con levodopa può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Insieme a levodopa, opicapone può causare capogiro, ortostatismo sintomatico e sonnolenza. Occorre quindi cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state patologie del sistema nervoso. La reazione avversa emergente dal trattamento segnalata più frequentemente è stata la discinesia (17,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente (Tabella 1) in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Frequenza delle reazioni avverse (MedDRA) negli studi di fase 3 controllati verso placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anormali, allucinazione, allucinazione visiva, insonnia	Ansia, depressione, allucinazione uditiva, stato confusionale, incubo, disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Discinesia	Capogiro, cefalea, sonnolenza	Disgeusia, ipercinesia, sincope
Patologie dell'occhio			Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Congestione auricolare
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Iperensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Patologie gastrointestinali		Stipsi, bocca secca, nausea, vomito	Distensione addominale, dolore addominale, dolore addominale superiore, dispepsia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Contrazione muscolare, rigidità muscoloscheletrica, mialgia, dolore a un arto
Patologie renali e urinarie			Cromaturia, nicturia
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Peso diminuito
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura			Caduta
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			Stanchezza

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:

Agenzia Italiana del Farmaco

Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è noto alcun antidoto specifico. Deve essere avviato un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Deve essere valutata la rimozione di opicapone tramite lavaggio gastrico e/o inattivazione tramite somministrazione di carbone vegetale attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-parkinson, altri agenti dopaminergici, codice ATC: N04BX04

Meccanismo d'azione

Opicapone è un inibitore periferico, selettivo e reversibile della catecol-O-metiltransferasi (COMT) dotato di un'alta affinità di legame (sub-picomolare), che determina una bassa costante di dissociazione del complesso e una lunga durata d'azione (> 24 ore) *in vivo*. In presenza di un inibitore della DOPA decarbossilasi (DOPA decarboxylase inhibitor, DDCI), la COMT diventa l'enzima principale di metabolizzazione della levodopa e ne catalizza la conversione a 3-O-metildopa (3-OMD) a livello cerebrale e periferico. Nei pazienti che assumono levodopa e un DDCI periferico come carbidopa o benserazide, opicapone aumenta i livelli plasmatici di levodopa e migliora quindi la risposta clinica alla levodopa.

Effetti farmacodinamici

Opicapone ha mostrato un'inibizione marcata ($> 90\%$) e prolungata (> 24 ore) della COMT in soggetti sani dopo somministrazione di 50 mg di opicapone. Allo stato stazionario, 50 mg di opicapone hanno aumentato in misura significativa l'esposizione sistemica alla levodopa di circa 2 volte rispetto al placebo dopo una singola somministrazione orale di 100/25 mg di levodopa/carbidopa o di 100/25 mg di levodopa/benserazide 12 h dopo la dose di opicapone.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di opicapone sono state dimostrate in due studi di fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo e con controllo attivo (solo lo Studio 1), condotti in 1.027 pazienti adulti randomizzati con malattia di Parkinson trattati con levodopa/DDCI (da soli o in associazione con altri medicinali antiparkinson) con fluttuazioni motorie di fine dose per un massimo di 15 settimane. Allo screening, l'età media era simile in tutti i gruppi di trattamento di entrambi gli studi ed era compresa tra 61,5 e 65,3 anni. I pazienti presentavano un grado di gravità della malattia da 1 a 3 (Hoehn e Yahr modificato) in fase ON, erano trattati con 3-8 dosi giornaliere di levodopa/DDCI e presentavano una media giornaliera di fasi OFF di almeno 1,5 ore. In entrambi gli studi, 783 pazienti sono stati trattati con 25 mg o 50 mg di opicapone o placebo. Nello Studio 1, 122 pazienti sono stati trattati con 5 mg di opicapone e 122 pazienti sono stati trattati con 200 mg di entacapone (comparatore attivo). La maggior parte dei pazienti dei due studi principali è stata trattata con levodopa a rilascio immediato/DDCI. Sessanta pazienti degli studi combinati di fase 3 utilizzavano prevalentemente levodopa a rilascio controllato (cioè $> 50\%$ delle loro formulazioni di levodopa/DDCI) e 48 di essi sono stati trattati unicamente con formulazioni di levodopa a rilascio controllato. Benché non vi siano evidenze che l'efficacia o la sicurezza di opicapone possa essere alterata dall'uso di associazioni a base di levodopa a rilascio controllato, l'esperienza con queste associazioni è limitata.

Opicapone ha mostrato un'efficacia clinica superiore al placebo durante il trattamento in doppio cieco, sia per la variabile primaria di efficacia utilizzata in entrambi gli studi principali, cioè la riduzione delle fasi OFF (Tabella 2), la percentuale di responder per le fasi OFF (cioè dei soggetti che hanno presentato una riduzione di almeno 1 ora delle fasi OFF dal basale all'endpoint) (Tabella 3), sia per la maggior parte degli endpoint secondari valutati in base al diario. La riduzione media LS delle fasi OFF in assoluto dal basale all'endpoint nel gruppo entacapone è stata di -78,7 minuti. La differenza della variazione media LS delle fasi OFF tra entacapone e placebo nello Studio 1 è stata di -30,5 minuti. La differenza della variazione media LS delle fasi OFF tra opicapone 50 mg ed entacapone è stata di -24,8 minuti e la non inferiorità di opicapone 50 mg rispetto a entacapone è stata dimostrata (intervallo di confidenza al 95%: -61,4; 11,8).

Tabella 2 – Variazione delle fasi OFF e delle fasi ON in assoluto (minuti) dal basale all'endpoint

Trattamento	N	Media LS	IC 95%	Valore p
Studio 1				
Variazione delle fasi OFF				
Placebo	121	-48,3	--	--
OPC 5 mg	122	-77,6	--	--
OPC 25 mg	119	-73,2	--	--
OPC 50 mg	115	-103,6	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	-29,3	-65,5; 6,8	0,0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25,0	-61,5; 11,6	0,0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55,3	-92,0; -18,6	0,0016
Variazione delle fasi ON totali senza fastidiose discinesie^a				
Placebo	121	40,0	--	--
OPC 5 mg	122	75,6	--	--
OPC 25 mg	119	78,6	--	--
OPC 50 mg	115	100,8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35,6	-2,5; 73,7	0,0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38,6	0,2; 77,0	0,0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60,8	22,1; 99,6	0,0021
Studio 2				
Variazione delle fasi OFF				
Placebo	136	-54,6	--	--
OPC 25 mg	125	-93,2	--	--
OPC 50 mg	150	-107,0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38,5	-77,0; -0,1	0,0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52,4	-89,1; -15,7	0,0101
Variazione delle fasi ON totali senza fastidiose discinesie^a				
Placebo	136	37,9	--	--
OPC 25 mg	125	79,7	--	--
OPC 50 mg	150	77,6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41,8	0,7; 82,9	0,0839
OPC 50 mg – placebo	--	39,7	0,5; 78,8	0,0852

IC = intervallo di confidenza; media LS = media dei minimi quadrati (*least squares*); N = numero di valori non mancanti; OPC = opicapone.

a. Fasi ON senza fastidiose discinesie=Fasi ON con discinesie non fastidiose + fasi ON senza discinesie

Tabella 3 – Percentuali di responder in termini di fasi OFF all'endpoint

Tipo di risposta	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Studio 1					
Riduzione delle fasi OFF					
Responder, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Differenza rispetto al placebo					
Valore p	--	0,1845	0,2851	0,1176	0,0036
(IC 95%)	--	(-0,039; 0,209)	(-0,056; 0,193)	(-0,025; 0,229)	(0,065; 0,316)
Studio 2					
Riduzione delle fasi OFF					
Responder, n (%)	65 (47,8)	NA	NA	74 (59,2)	89 (59,3)
Differenza rispetto al placebo					
Valore p	--	--	--	0,0506	0,0470
(IC 95%)	--	--	--	(0,001; 0,242)	(0,003; 0,232)

IC = intervallo di confidenza; N = numero totale di pazienti; n = numero di pazienti con informazioni disponibili; NA = non applicabile; OPC = opicapone

Nota: sono stati definiti responder i pazienti con riduzione di almeno 1 ora delle fasi OFF in assoluto (responder fasi OFF)

I risultati degli studi di estensione in aperto (*open-label*, OL) della durata di 1 anno in 862 pazienti che hanno proseguito il trattamento degli studi in doppio cieco (studio 1-OL e studio 2-OL) hanno dimostrato il mantenimento dell'effetto ottenuto nella fase in doppio cieco. Negli studi OL, tutti i pazienti hanno iniziato con una dose di 25 mg di opicapone nella prima settimana (7 giorni), indipendentemente dal trattamento ricevuto in precedenza nella fase in doppio cieco. In caso di controllo insufficiente delle fluttuazioni motorie di fine dose e se la tollerabilità lo consentiva, la dose di opicapone poteva essere aumentata a 50 mg. In presenza di eventi avversi dopaminergici inaccettabili, la dose di levodopa doveva essere aggiustata. Se ciò non era sufficiente per la gestione degli eventi avversi, la dose di opicapone poteva essere ridotta. In caso di altri eventi avversi, la dose di levodopa e/o opicapone poteva essere aggiustata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con opicapone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Parkinson e le fluttuazioni motorie (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Opicapone presenta un basso assorbimento (~20%). I risultati farmacocinetici hanno evidenziato che opicapone è assorbito rapidamente, con un t_{max} compreso tra 1,0 h e 2,5 h dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg.

Distribuzione

Gli studi *in vitro* con concentrazioni di opicapone comprese tra 0,3 e 30 mcg/mL hanno mostrato che il legame di ¹⁴C-opicapone alle proteine plasmatiche umane è elevato (99,9%) e indipendente dalla concentrazione. Il legame di ¹⁴C-opicapone alle proteine plasmatiche non è stato influenzato dalla presenza di warfarin, diazepam, digossina e tolbutamide, e il legame di ¹⁴C-warfarin, ²⁻¹⁴C-diazepam, ³H-digossina e ¹⁴C-tolbutamide non è stato influenzato dalla presenza di opicapone e opicapone solfato, il principale metabolita nell'uomo.

Dopo somministrazione orale, il volume di distribuzione apparente di opicapone a una dose di 50 mg è stato di 29 L, con una variabilità inter-soggetto del 36%.

Biotrasformazione

La solfatazione di opicapone sembra essere la principale via metabolica nell'uomo, che dà origine al metabolita inattivo opicapone solfato. Altre vie metaboliche comprendono la glucuronidazione, la metilazione e la riduzione.

I picchi plasmatici più elevati dopo una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-opicapone corrispondono ai metaboliti BIA 9-1103 (solfato) e BIA 9-1104 (metilato), rispettivamente pari al 67,1% e 20,5% dell'AUC radioattiva. Nella maggior parte dei campioni di plasma prelevati durante uno studio clinico di bilancio di massa non sono stati riscontrati altri metaboliti in concentrazioni quantificabili. Il metabolita ridotto di opicapone (dimostratosi attivo negli studi non clinici) è un metabolita secondario nel plasma umano, responsabile di meno del 10% dell'esposizione sistemica totale a opicapone. In studi *in vitro* su microsomi epatici umani è stata osservata una modesta inibizione di CYP1A2 e CYP2B6. La riduzione dell'attività è stata osservata soprattutto alla massima concentrazione di opicapone (10 mcg/mL).

Uno studio *in vitro* ha mostrato che opicapone ha inibito l'attività di CYP2C8. Uno studio con dose singola di opicapone 25 mg ha mostrato un aumento medio del 30% della velocità, ma non del grado, di esposizione a repaglinide (un substrato di CYP2C8) quando i due medicinali venivano co-somministrati. Un secondo studio condotto ha mostrato che, allo stato stazionario, opicapone 50 mg non aveva effetto sull'esposizione sistemica a repaglinide. Opicapone ha ridotto l'attività di CYP2C9 mediante un meccanismo d'inibizione competitivo/di tipo misto. Tuttavia, gli studi clinici di interazione condotti con warfarin non hanno evidenziato alcun effetto di opicapone sulla farmacodinamica di warfarin, un substrato di CYP2C9.

Eliminazione

In soggetti sani, l'emivita di eliminazione di opicapone ($t_{1/2}$) è stata compresa tra 0,7 h e 3,2 h dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg. Dopo dosi orali multiple di opicapone una volta al giorno nell'intervallo di dosaggio compreso tra 5 e 50 mg, opicapone solfato ha presentato una lunga fase terminale con un'emivita di eliminazione compresa tra 94 h e 122 h e, come conseguenza di questa lunga emivita terminale di eliminazione, opicapone solfato ha presentato un'elevata percentuale di accumulo nel plasma, con valori prossimi a 6,6. Dopo somministrazione orale, la clearance totale apparente di opicapone a una dose di 50 mg è stata di 22 L/h, con una variabilità inter-soggetto del 45%.

Dopo somministrazione di una singola dose orale di ¹⁴C-opicapone, la principale via di escrezione di opicapone e dei suoi metaboliti è stata quella fecale, responsabile di una percentuale compresa tra il 58,5% e il 76,8% della radioattività somministrata (media 67,2%). La parte rimanente di radioattività è stata escreta nelle urine (media 12,8%) e nell'aria espirata (media 15,9%). Nelle urine, il metabolita principale era il metabolita glucuronide di opicapone, mentre il medicinale immodificato e gli altri metaboliti erano in genere sotto il limite di quantificazione. Complessivamente si può concludere che il rene non è la via principale di escrezione. Si può quindi presumere che opicapone e i suoi metaboliti siano escreti principalmente con le feci.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a opicapone è aumentata in misura proporzionale alla dose dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg.

Trasportatori

Effetto dei trasportatori su opicapone

Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che opicapone non è trasportato da OATP1B1, ma è trasportato da OATP1B3, e l'efflusso è trasportato da P-gp e BCRP. BIA 9-1103, il metabolita principale, è trasportato da OATP1B1 e OATP1B3 e l'efflusso è trasportato da BCRP, ma non è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp/MDR1.

Effetto di opicapone sui trasportatori

A concentrazioni clinicamente rilevanti, non ci si attende che opicapone inibisca i trasportatori OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 e MATE2-K, come suggerito dagli studi *in vitro* e *in vivo*.

Anziani (> 65 anni)

La farmacocinetica di opicapone è stata valutata in soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 78 anni) dopo somministrazione di dosi multiple da 30 mg per 7 giorni. Nella popolazione anziana è stato osservato un aumento sia della velocità che del grado di esposizione sistemica rispetto alla popolazione giovane. L'inibizione dell'attività S-COMT era aumentata in misura significativa nei soggetti anziani. La magnitudine di tale effetto non è considerata clinicamente rilevante.

Peso

Non esiste alcuna correlazione tra l'esposizione a opicapone e un peso corporeo superiore all'intervallo di 40-100 kg.

Compromissione epatica

L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) è limitata. La farmacocinetica di opicapone è stata valutata in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica cronica moderata dopo somministrazione di una dose singola da 50 mg. La biodisponibilità di opicapone è stata significativamente maggiore nei pazienti con compromissione epatica cronica moderata e non sono stati osservati problemi di sicurezza. Tuttavia, poiché opicapone va utilizzato come terapia aggiuntiva a levodopa, possono essere presi in considerazione aggiustamenti della dose in base a un possibile aumento della risposta dopaminergica a levodopa e alla relativa tollerabilità. Non vi è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di opicapone non è stata valutata direttamente in soggetti con compromissione renale cronica. Tuttavia, è stata condotta un'analisi con 50 mg di opicapone nei soggetti inclusi nei due studi di fase 3 con GFR/1,73 m² <60 mL/min (cioè capacità di eliminazione renale moderatamente ridotta), utilizzando i dati raggruppati su BIA 9-1103 (il metabolita principale di opicapone). I livelli plasmatici di BIA 9-1103 non sono stati influenzati nei pazienti con compromissione renale cronica e quindi non è necessario considerare un aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Nel ratto, opicapone non ha compromesso la fertilità maschile e femminile o lo sviluppo prenatale a livelli di esposizione 22 volte maggiori rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nel coniglio in gravidanza, opicapone è stato meno tollerato e ha determinato livelli massimi di esposizione sistemica intorno o inferiori all'intervallo terapeutico. Benché lo sviluppo embriofetale non sia stato compromesso nel coniglio, lo studio non è considerato predittivo in termini di determinazione del rischio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato, Sodio amido glicolato, tipo A, Amido di mais pregelatinizzato, Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina, Indigotina, carminio d'indaco (E 132), Eritrosina (E 127), Titanio diossido (E 171)
Inchiostro di stampa

Ongentys 25 mg capsule rigide

Gomma lacca, Glicole propilenico, Soluzione di ammoniaca, concentrata
Indigotina, carminio d'indaco (E 132)

Ongentys 50 mg capsule rigide

Gomma lacca, Titanio diossido (E 171), Glicole propilenico, Soluzione di ammoniaca, concentrata, Simecicone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconi in HDPE: 3 anni. Blister: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Blister: conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità. Flaconi in HDPE: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ongentys 25 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene bianco ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino, contenenti 10 o 30 capsule.
Blister in OPA/Al/PVC//Al contenenti 10 o 30 capsule.

Ongentys 50 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene bianco ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino, contenenti 10, 30 o 90 capsule.
Blister in OPA/Al/PVC//Al contenenti 10, 30 o 90 capsule.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bial - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado - Portogallo

Tel: +351 22 986 61 00 - Fax: +351 22 986 61 90

e-mail: info@bial.com

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

EU/1/15/1066/001-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2016

Data del rinnovo più recente: 18 febbraio 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

05/2025

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Ongentys 50 mg - capsula rigida - uso orale - blister (OPA/AL/PVC/AL) - 30 capsule

AIC N. 044932034/E

Classe di rimborsabilità: A

Prezzo ex factory non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge (IVA esclusa) € 139,61

Prezzo al pubblico non comprensivo delle riduzioni temporanee di legge (IVA inclusa) € 230,41

Classificazione ai fini della fornitura: Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR)

Bial
Keeping life
in mind.

Testi a cura di **Roberto Cilia, Margherita Fabbri, Fabrizio Stocchi**

Supplemento al numero 3-2023 de La Neurologia italiana

Periodico della M e P Edizioni Medico e Paziente srl.

Via Dezza, 45 - 20144 Milano- info@medicoepaziente.it

Registrazione del Tribunale di Milano n. 781 del 12/10/2005

Direttore responsabile Sabina Guancia Scarfoglio

Direttore editoriale Anastassia Zahova

Art director Elda Di Nanno

Bial

Keeping life
in mind.