

XLIX CONGRESSO SIN
27-30 OTTOBRE 2018
ROMA



Report Simposio

MALATTIA DI PARKINSON: UNA NUOVA OPZIONE PER I PAZIENTI CON FLUTTUAZIONI

Moderatore: Fabrizio Stocchi

Relatore: Francesca Morgante

A cura della Redazione (Folco Claudi)

Realizzato con un grant di Bial

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

Progetto grafico Elda Di Nanno

Nella prima parte di questa presentazione, verranno illustrate le indicazioni per riconoscere le fluttuazioni della risposta terapeutica nella malattia di Parkinson, la seconda parte riguarderà un nuovo approccio terapeutico con opicapone nei pazienti che presentano fluttuazioni.

Come molti sanno, il cammino del paziente con Parkinson è lungo e tortuoso, segnato da alcuni momenti critici. Sicuramente il primo è l'inizio del trattamento; un altro punto molto importante è lo sviluppo di variabili psichiatriche che influiscono tantissimo sulla terapia e dipendono dal fenotipo di malattia sottostante; un altro, infine, è quello che ci troviamo a riscontrare molto precocemente, ossia lo sviluppo di fluttuazioni motorie e non motorie e di discinesie, che rappresentano un artefatto della terapia, nel nostro tentativo di migliorare le fluttuazioni motorie.

Quindi, il punto critico è riconoscere le fluttuazioni motorie: quando possiamo dire che un paziente va "in off"? Questo è un termine molto comune – anche il paziente impara a utilizzarlo – che segna una nuova fase rispetto al passato, rispetto a quando aveva una risposta relativamente stabile. Ci sono molti modi di definire l'off nel Parkinson: si può definire come la riduzione della mobilità, trascorso un certo tempo dalla somministrazione di levodopa; come l'esordio o il peggioramento dei sintomi non motori, sempre trascorso un certo tempo dalla somministrazione di levodopa; come la mancata risposta motoria o non motoria dopo la somministrazione di levodopa, che capita spesso nel pomeriggio; come l'esordio di sintomi motori e non motori di notte o la mattina presto. In modo più raffinato può essere definito come situazione di discomfort, di fastidio, che i pazienti sperimentano molte volte durante il giorno e durante la notte e che hanno difficoltà a descrivere, anche se percepiscono una variazione della risposta.

In un recente articolo, Fabrizio Stocchi insieme con un *panel* di esperti, ha cercato di dare una definizione pratica dell'off, che è la seguente: **l'off è quel cambiamento nello stato clinico della malattia di Parkinson in cui i sintomi motori e non motori compaiono o peggiorano, e determinano una disabilità funzionale.**

Quindi, riassumendo, le caratteristiche dell'off possono essere variegata: può insorgere a fine dose, quando il paziente assume la terapia con levodopa e dopo 3/4 ore ha un calo della risposta; può essere improvviso, spesso quando il paziente prende moltissime dosi di levodopa; può essere random, soprattutto nei pazienti sovradosati.

Ci sono poi manifestazioni specifiche:

- *Il super off*: è un peggioramento molto breve che si

verifica subito dopo l'assunzione della levodopa, fortunatamente molto raro.

- Il *delayed on*, o ritardo della risposta della fase on: spesso è dovuto a un problema di svuotamento gastrico e non di assorbimento, perché lo stomaco di un paziente con Parkinson è molto lento e molto acinetico, esattamente come la muscolatura scheletrica.
- La *dose failure*, cioè l'assenza di risposta.
- Il *wearing off*, o deterioramento da fine dose.
- I sintomi notturni: spesso associati al wearing off, riguardano i pazienti che hanno difficoltà a girarsi nel letto o in generale a muoversi, oppure i pazienti che hanno solo dolore o distonia al mattino.

Da sottolineare che i due tipi di fluttuazioni, motorie e non motorie possono anche essere dissociate, anche se spesso si presentano insieme. Ci può essere un

paziente con fluttuazione motoria pura, che riferisce di non riuscire più a camminare quando la levodopa smette di fare effetto, anche in assenza di urgenza minzionale, o di stomaco gonfio. D'altra parte, ci può essere una fluttuazione non motoria pura, quando un paziente riferisce che, un certo numero di ore dopo l'assunzione di levodopa, percepisce qualcosa allo stomaco, sente come se gli mancasse qualcosa: prima aveva bisogno di tre dosi al giorno, ora sente di aver bisogno di qualcosa in più, perché sta diventando dopamino-dipendente.

Questo è un fenomeno molto importante che verificiamo spesso nella pratica clinica: chi è più esposto alle fluttuazioni motorie e soprattutto a quelle non motorie tende a frazionare la terapia perché diventa dipendente dall'assunzione della levodopa. Questo paziente va riconosciuto molto precocemente e va stabilizzato con una terapia "in add on" che permette di cambiare la storia del paziente, evitando che diventi un super abusatore di levodopa.

Passando ora al tema del trattamento delle fluttuazioni, personalmente quando mi approccio a un paziente con queste manifestazioni, mi attengo a uno schema che si può così riassumere: sicuramente occorre migliorare le fluttuazioni, e quindi il *freezing* ed il tremore (che diventa già un sintomo secondario) e comunque la manualità; inoltre occorre migliorare i sintomi non motori. Tutto questo non è un'impresa semplice, perché bisogna cercare di non peggiorare le discinesie, e soprattutto bisogna tutelare la parte psichiatrica. Quindi bisogna fare attenzione a non sbilanciare il trattamento inducendo, per esempio, allucinazioni oppure, ancora peggio, lo sviluppo di comportamenti impulsivi-compulsivi. Infine, chiaramente, sono molto importanti l'età e la richiesta funzionale.

Da questo è sicuramente possibile derivare uno schema, con degli algoritmi. Va detto che tra le diverse linee gui-

da si troveranno sempre delle difformità perché possono essere elaborate da esperti, oppure essere ispirate dalla medicina basata sull'evidenza; spesso però non si dice in quale ordine vadano attuate le diverse strategie che si possono mettere in atto nel paziente con fluttuazioni motorie e non motorie. È possibile aumentare i dopamino-agonisti, ma stando molto attenti alla parte psichiatrica, perché si rischia d'indurre allucinazioni, o indurre o peggiorare i disturbi impulsivi-compulsivi. È possibile frazionare la levodopa, ma il frazionamento eccessivo porta all'abuso di levodopa e alle discinesie, e a tutti gli effetti da sovradosaggio. È possibile invece stabilizzare la risposta con un inibitore enzimatico, o con entrambi i tipi di inibitori, COMT e MAO-B, scegliendoli in base alla differente potenza. Per la parte pomeridiana e per arginare il problema del *delayed on* si possono utilizzare delle formulazioni di dispersivi di levodopa.

Veniamo ora agli inibitori enzimatici: occorre sottolineare, in primo luogo, che tolcapone, entacapone e il più recente opicapone agiscono a livello periferico (e anche a livello centrale nel solo caso di tolcapone) mentre gli inibitori MAO inibiscono le MAO a livello centrale. La medicina basata sull'evidenza ci permette di usare questi farmaci con margini di efficacia sia nel caso degli inibitori B, sia per i tre inibitori COMT, con livelli di evidenza che sono sovrapponibili, per quanto riguarda l'efficacia, come emerso in due *trial* storici:

- Nello studio LARGO, che ha confrontato rasagilina con entacapone rispetto al placebo, la variazione del tempo di off è risultata significativa per entrambi questi farmaci.

- Negli studi 016/018 sulla sanifamide, si è dimostrato l'aumento del tempo di on totale giornaliero aggiungendo safinamide nel paziente con fluttuazioni.

Veniamo ora a opicapone, una nuova opzione terapeutica. Proprio questo mese, la nostra collega Margherita Fabbri ha scritto, in qualità di autore junior, un'interessante review in cui figura anche come autore Fabrizio Stocchi, per l'uso di opicapone nella malattia di Parkinson. Pubblicata su "Movement Disorders", questa review riassume tutto il profilo di sicurezza e di efficacia di questa molecola. **Opicapone è un inibitore COMT periferico, a lunga durata d'azione**, utilizzato in Italia alla dose di 50 mg. La caratteristica dell'opicapone è quella di fornire **un'inibizione COMT molto più sostenuta rispetto a tolcapone e a entacapone** e, anche nella pratica clinica, ciò stabilizza molto la risposta, specialmente quella notturna.

L'attività delle COMT ritorna al basale dopo circa 18 ore nel caso di tolcapone, dopo otto ore nel caso di entacapone e dopo 24 ore nel caso del nuovo opicapone: questo ci permette di somministrarlo una volta al

giorno, un'ora prima o un'ora dopo l'ultima dose serale di levodopa. Il profilo di efficacia e di sicurezza di opicapone è stato dimostrato nei trial BIPARK 1 e BIPARK 2 pubblicati su "Lancet Neurology" e "JAMA Neurology", rispettivamente. Il primo lavoro, BIPARK 1, aveva come *endpoint* primario la riduzione del tempo in off: opicapone a 50 mg ha mostrato d'indurre una riduzione del tempo di off, non inferiore rispetto a entacapone.

Opicapone è stato valutato anche nel secondo studio, BIPARK 2, un *trial* randomizzato controllato contro placebo con una grande casistica (427 pazienti) in cui sono stati confrontati opicapone 50 mg e opicapone 25 mg rispetto al placebo: anche in questo caso, opicapone a 50 mg, ma non a 25 mg, ha permesso di ridurre significativamente – da un'ora a un'ora e venti – la fase di off. È importante anche focalizzare l'attenzione sulle discinesie fastidiose; da questo punto di vista, c'è un profilo di sicurezza abbastanza favorevole per opicapone rispetto al placebo: **la percentuale di pazienti con discinesie fastidiose è veramente bassa**. Se si confrontano, in BIPARK 1 e BIPARK 2, i tempi di riduzione dell'off fra opicapone, tolcapone ed entacapone, si osserva che opicapone si situa fra tolcapone ed entacapone, con una riduzione del tempo di off di un'ora, contro i 90 minuti di tolcapone e i 40 minuti di entacapone, in linea con quanto si riscontra nella pratica clinica. **Quindi opicapone è molto simile per efficacia a tolcapone, ma ha un importante vantaggio in termini di sicurezza epatica:** non occorre infatti fare il monitoraggio degli enzimi epatici, a differenza di quanto è richiesto con tolcapone.

L'effetto collaterale più frequentemente riportato negli studi BIPARK 1 e BIPARK 2 sono le discinesie, nella maggior parte dei casi di grado lieve/moderato, ma questo non stupisce perché potenziando la risposta alla levodopa si possono manifestare discinesie. Nella pratica clinica, nei pazienti che sviluppano questo disturbo, **è sufficiente rimodulare la dose di levodopa: raramente le discinesie portano all'interruzione della terapia con opicapone**. Inoltre, come detto, non c'è alcun problema per quanto riguarda la sicurezza epatica (chiaramente, nel caso di un paziente con insufficienza epatica, bisogna avere particolare attenzione). In generale, gli effetti collaterali sono limitati.

La review di Fabbri e colleghi su "Movement Disorders" mostra chiaramente il profilo di sicurezza distinguendo la popolazione più giovane, con meno di settant'anni di età, da quella oltre questa soglia. È ben noto che i pazienti con Parkinson senile sono più a rischio di effetti collaterali cognitivi e anche di allucinazioni, quindi in questa popolazione è più elevato il rischio di sbilanciare la parte cognitiva, quando si complica la terapia. Anche in questo caso il profilo di sicurezza è discreto: nel 5% dei pazienti si è manifestato un problema di allucinazioni: anche in

questo caso il suggerimento e di semplificare la terapia, e quindi di riservare la terapia alle molecole più potenti e più efficaci, trattando poi l'allucinazione con farmaci specifici se è necessario. Vorrei concludere con alcune raccomandazioni che sono emerse dall'esperienza clinica di questi due anni.

- **Il farmaco viene assunto una volta al giorno.**
- Se il paziente è sovra-trattato, come mi è capitato di vedere spesso in Inghilterra, dove è ancora frequente vedere pazienti con 6/7 somministrazioni di Stalevo al giorno, bisogna procedere a un aggiustamento verso il basso nel dosaggio di levodopa, perché facendo una conversione con il LED, si rischia di sovra-trattare, anche perché si tratta di un farmaco potente.
- Se ci si trova di fronte a una terapia molto complessa, in un paziente sovra-trattato, già discinetico, con una politerapia che comprende anche farmaci contro la depressione, è consigliabile cercare di semplificare gradualmente il trattamento, se possibile.
- Per cambiare farmaco, personalmente faccio uno switch unitario: con un paziente che prende lo Stalevo 100, che corrisponde più o meno 140 mg di levodopa, faccio la conversione a 100/25 di sinemet e aggiungo opicapone; con questo schema quasi mai mi è capitato di dover aumentare il dosaggio, anzi qualche volta l'ho dovuto ridurre; se ho un paziente che assume 6/7 dosi di Stalevo, procedo con uno switch a due step: prima tolgo due dosi di Stalevo e aggiungo levodopa standard e poi faccio un altro secondo step dopo una/due settimane con l'*overnight switch* con opicapone; questo approccio è basato sull'esperienza: tendo a fare questi cambiamenti terapeutici molto lentamente.
- Per quanto riguarda alcuni effetti collaterali tipici di entacapone come la diarrea o la discolorazione delle urine, va detto che sono di riscontro estremamente raro nella pratica clinica.
- Infine, non è necessario alcun tipo di monitoraggio epatico.

DISCUSSIONE

F. STOCCHI: È chiaro che quando si usa un dopaminergico potente come opicapone, le prime domande che fanno sempre i colleghi sono: occorre fare una riduzione preventiva della levodopa, quando si aggiunge o si switcha? Qual è la gestione delle discinesie se queste si presentano o aumentano?

F. MORGANTE: **Se il paziente è fluttuante ma non discinetico, io non procedo con una riduzione preventiva della levodopa, perché in realtà quello è il paziente ideale;** se il paziente assume già Stalevo, è

come se già facessi la riduzione, anche se i LED con opicapone non sono ancora ben chiari. (Il LED è una formula per calcolare la dose equivalente di levodopa nei pazienti che assumono, per esempio, levodopa ed entacapone; 100 mg di levodopa, carbidopa ed entacapone, quindi 125/200, corrispondono a circa 140 mg; facendo una conversione secondo questa tabellina dovrei convertire da 100 mg a 140 mg, ma in realtà faccio lo switch da 100 mg di entacapone, levodopa e carbidopa, quindi 125/200, a 125 mg di levodopa standard, perché con opicapone compenso questo cambiamento). È chiaro che in un paziente che è già discinetico grave, che deve fare molte somministrazioni di levodopa, che assume 20 mg di ropinirolo, che assume rasagilina, si cerca di ridurre la levodopa; poi chiaramente se il paziente ha molte somministrazioni, si tende a ridurre il frazionamento, considerando che si aggiunge opicapone; se si ha di fronte un paziente con singole dosi di levodopa da 250 mg, non avrebbe senso, perché si andrebbe soltanto a potenziare il picco, quindi si procede a ridurre la dose a 200 mg, aggiungendo opicapone.

F. STOCCHI: Aggiungo che non è vietato ridurre il dopamino-agonista se il paziente è discinetico: se prende già cinque dosi da 100 mg di levodopa, scendere diventa complesso, ma il paziente prende un dopamino-agonista, si può tranquillamente ridurre il dopamino-agonista; quando Francesca parla di LED, parla proprio di questo cioè del load della levodopa, di tutto quello che "fa dopaminergico"; quindi si può ridurre il dopamino-agonista, e si può ridurre la levodopa arrivando poi alla fine un risultato simile. Un'altra domanda che vorrei fare, che riguarda un argomento di frequente discussione, è la seguente: in un paziente con *wearing off*, tipico, che assume quattro dosi di levodopa al giorno, più un dopamino-agonista, se si vuole aggiungere un inibitore, con quale dei due si inizia, fermo restando che l'inibizione MAO e l'inibizione COMT sono sinergiche, perché agiscono su due meccanismi completamente diversi?

F. MORGANTE: Questa è sempre una scelta molto personalizzata e anche difficile, perché non c'è evidenza su questo. Sono d'accordo che la doppia inibizione è possibile, perché si tratta di due meccanismi diversi. In base alla mia esperienza nella pratica clinica posso dire che se, per esempio, un soggetto ha più sintomi notturni, considerando la lunga emivita dell'opicapone, io inizierei con un inibitore delle COMT, ora che è disponibile opicapone; da questo punto di vista, ho qualcosa di diverso che mi permette d'iniziare. Se però quel paziente non ha bisogno di una grande potenza perché il suo *wearing off* non è molto importante, ma si manifesta solo con un leggero tremore a riposo, potrei iniziare con un inibitore delle MAO.

Domanda: *Nello switch, in che considerazione si tiene l'eventuale presenza anche di un neurolettico?*

F. MORGANTE: I pazienti parkinsoniani di solito non assumono neurolettici, ma antipsicotici di terza generazione come la clozapina. In realtà, non si tiene conto dell'antipsicotico, ma del profilo cognitivo e psichiatrico della malattia: in un paziente con allucinazioni, che magari assume già un antipsicotico tendo a non fare *add on*; se invece il paziente è stabile e ha solo una lieve allucinosi notturna già compensata, siamo costretti a utilizzarlo; teniamo conto che si tratta sempre di pazienti particolari, vulnerabili, che hanno bisogno di un monitoraggio dal punto di vista cognitivo e psichiatrico.

F. STOCCHI: Vorrei dare a questo punto qualche numero. Tra tutti i pazienti con malattia di Parkinson, in Italia, il 17% è trattato con un COMT-inibitore e il 21% è trattato con un MAO-B inibitore, quindi sostanzialmente quasi l'80% dei pazienti non prende né l'uno né l'altro, e le statistiche europee sono abbastanza simili: sono numeri importanti che ci devono fare riflettere sul fatto che, probabilmente, questi farmaci vanno usati di più e meglio; forse nel caso dei COMT-inibitori c'era una difficoltà nella conversione da Stalevo, ma i MAO sono farmaci più facili da usare. Ma vorrei porre un'altra domanda, perché vedo ogni tanto un paziente che assume un MAO-B inibitore, magari fin dall'inizio, insieme con levodopa; arrivato a un certo punto, il collega decide di utilizzare un COMT-inibitore, sospendendo il MAO: questa è una pratica diffusa, ma è corretta o no?

F. MORGANTE: È un approccio che non è supportato da nulla, in realtà; personalmente, io non sospendo, ma continuo in *add on*, valutando successivamente se ci sono effetti collaterali e, nel caso, procedo a una modifica delle dosi; vorrei ribadire una cosa molto importante, che riguarda la maneggevolezza del farmaco; i COMT- e i MAO-inibitori si possono utilizzare in monosomministrazione: **il vantaggio di avere una molecola in monosomministrazione è che si possono personalizzare facilmente i dosaggi della levodopa**, cosa che con Stalevo non era possibile, perché si dovevano fare piani terapeutici diversi per i differenti dosaggi.

Domanda: *Dunque opicapone si somministra la sera, ma qual è la differenza rispetto a somministrarlo la mattina?*

F. STOCCHI: Ti rispondo io perché abbiamo discusso questo problema molto di recente in un *advisory*

board: i farmacologi della Bial hanno detto che non fa differenza, l'importante è prenderlo un'ora dopo l'ultima somministrazione di levodopa, e quindi la cosa più semplice è darlo la sera dopo cena, anche perché sembra che il cibo possa migliorare della biodisponibilità del prodotto; inoltre, mantenere l'orario serale è molto comodo anche per il paziente.

Domanda: *Lo svuotamento gastrico è importante per la levodopa, ma può influenzare l'assorbimento del farmaco?*

F. MORGANTE: No, perché dal punto di vista farmacodinamico, opicapone ha un'inibizione per 24 ore.

F. STOCCHI: L'inibizione COMT va ad aumentare, raggiungendo il massimo dell'attività dopo circa 14 giorni; però **già dopo due-tre giorni si vede un effetto molto evidente**: la curva plasmatica va a salire e poi si stabilizza; quindi a un certo punto, l'effetto non è più dipendente dalla singola dose, ma dalla ripetitività delle dosi durante la giornata; quindi la risposta è sostanzialmente no.

Domanda: *È possibile associare opicapone a duodopa?*

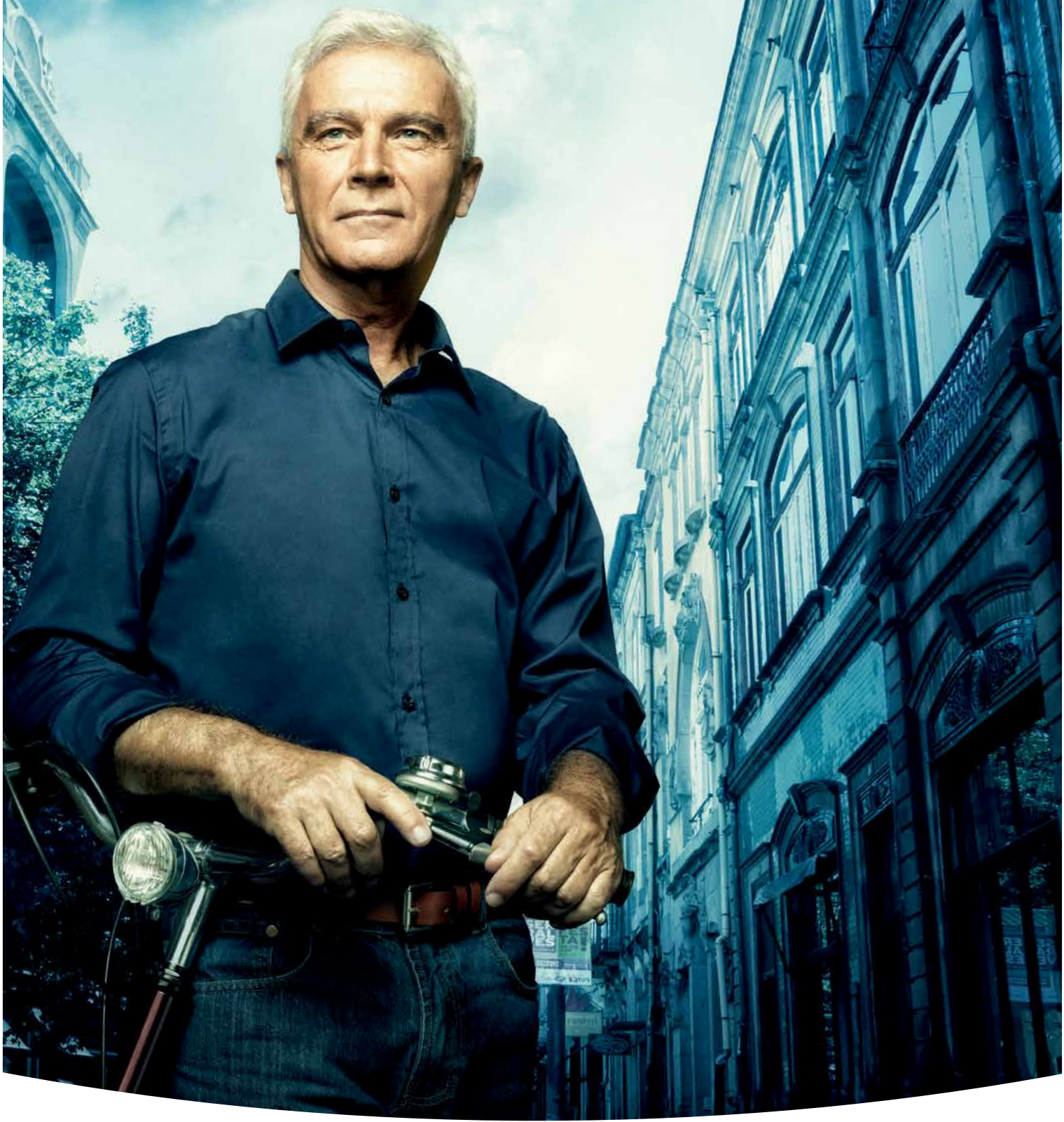
F. MORGANTE: Sì abbiamo alcuni casi, che stiamo raccogliendo per una pubblicazione. È lì che ci siamo resi conto della potenza, perché lo davamo a pazienti che avevano ancora sintomi notturni con duodopa.

Domanda: *Visto che si è parlato di duodopa, e che ci sono dei dati di tolcapone associato ad apomorfina di cui si è parlato anche a Hong Kong: vi chiedo se avete un'esperienza al riguardo.*

F. MORGANTE: Io no.

F. STOCCHI: No, ma sappiamo che l'apomorfina viene metabolizzata a livello centrale e siccome il tolcapone è l'unico che ha un effetto centrale, probabilmente l'interazione dipende da quello; la apomorfina non è influenzata dall'uso dei COMT-inibitori periferici sulla farmacocinetica, mentre sulla duodopa so che addirittura c'è un programma di uno studio di fase IV di *add on* a duodopa: il vantaggio consiste nel fatto che, invece di usare entacapone, che ha un'emivita breve, di tre ore, e che dà una fluttuazione nel livello plasmatico della duodopa, opicapone dà un'inibizione costante sulle 24 ore che può portare un aumento del livello plasmatico della levodopa senza accentuare le fluttuazioni quotidiane; quindi potrebbe essere una buona idea: qualche esperienza sporadica c'è.

Bial



ONgentys[®]
OPICAPONE

A STEP FORWARD

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ongentys 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di opicapone. Eccipiente(i) con effetti noti. Ogni capsula rigida contiene 148,2 mg di lattosio (come monidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula). 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 combinazioni 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 stabilizzati con queste combinazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione **Posologia** La dose raccomandata di opicapone è di 50 mg. Ongentys deve essere assunto una volta al giorno prima di andare a dormire, almeno un'ora prima o un'ora dopo le combinazioni a base di levodopa. Aggiustamento della dose della terapia antiparkinson. Opicapone potenzia gli effetti della levodopa. Per tale ragione, spesso è necessario aggiustare la posologia della levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con opicapone (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. **Insufficienza renale** Nei pazienti con insufficienza renale non è necessario alcun aggiustamento della dose, perché opicapone non è escreto per via renale (vedere paragrafo 5.2) **Insufficienza epatica** Nei pazienti con insufficienza epatica lieve (Child-Pugh classe A) non è necessario alcun aggiustamento della dose. L'esperienza clinica nei pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C), quindi Ongentys 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 l'arabdomiolisi 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. **Intolleranza agli eccipienti** Ongentys contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Ongentys.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione **Inibitori delle monoaminossidasi (MAO)** La combinazione 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. 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) (vedere paragrafo 4.3). 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. rimeterolo, 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.

Repaglinide Opicapone è un inibitore debole di CYP2C8. Uno studio in soggetti sani, condotto con una dose di 25 mg e una formulazione subottimale, ha evidenziato un aumento medio del 30% della velocità, ma non del grado di esposizione a repaglinide, quando co-somministrato (cioè somministrato contemporaneamente) con opicapone, verosimilmente dovuto all'inibizione del CYP2C8. I medicinali metabolizzati da CYP2C8 devono quindi essere valutati con particolare attenzione e la co-somministrazione di questi medicinali deve essere evitata. **Substrati di OATP1B1** Opicapone è un inibitore debole di OATP1B1. Non esiste alcuna esperienza con opicapone quando utilizzato congiuntamente con substrati di OATP1B1. Pertanto, i medicinali trasportati da OATP1B1 vanno considerati con particolare attenzione e l'uso concomitante di questi medicinali deve essere valutato con la dovuta cautela.

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. 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** 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 ($\geq 1/100$, $< 1/100$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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			Diminuzione dell'appetito, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anomali, allucinazioni, allucinazioni visive, insonnia	Ansia, depressione, allucinazioni uditive, incubi, disturbi 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 dell'orecchio
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Iperensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea
Patologie gastrointestinali		Stipsi, bocca secca, 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 alle estremità
Patologie renali e urinarie			Cromaturia, nicturia
Esami diagnostici		Aumento della creatina fosfochinasi nel sangue	Riduzione del peso corporeo

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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: [non ancora assegnato] **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, opicapone 50 mg ha 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 combinazione 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 opicapone 5 mg e 122 pazienti sono stati trattati con entacapone 200 mg (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 combinazioni a base di levodopa a rilascio controllato, l'esperienza con queste combinazioni 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

Trattamento	N	Media LS	IC 95%	Valore p
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)
<u>Studio 1</u>					
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 (IC 95%)	--	0,1845 (-0,039; 0,209)	0,2851 (-0,056; 0,193)	0,1176 (-0,025; 0,229)	0,0036 (0,065; 0,316)
<u>Studio 2</u>					
Riduzione delle fasi OFF					
Responder, n (%)	65 (47,8)	NA	NA	74 (59,2)	89 (59,3)
Differenza rispetto al placebo					
Valore p (IC 95%)	--	--	--	0,0506 (0,001; 0,242)	0,0470 (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). Opicapone ha inibito l'attività di CYP2C8 con una K_i stimata di 0,9 mcg/mL. Uno studio in soggetti sani ha evidenziato un aumento medio del 30% della velocità, ma non del grado di esposizione a repaglinide, un substrato di CYP2C8 (vedere paragrafo 4.5). 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 ^{14}C -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** 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. In considerazione delle frazioni plasmatiche libere di opicapone e BIA 9-1103 riscontrate negli studi clinici, non ci si attende alcuna interazione con i trasportatori OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 e MATE2-K. L'inibizione di OATP1B1 non può essere esclusa e non è stata studiata. **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. **Insufficienza epatica** L'esperienza clinica nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh classe B) è limitata. La farmacocinetica di opicapone è stata valutata in soggetti sani e in pazienti con insufficienza epatica cronica moderata dopo somministrazione di una dose singola da 50 mg. La biodisponibilità di opicapone è stata significativamente maggiore nei pazienti con insufficienza 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 insufficienza epatica grave (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2). **Insufficienza renale** La farmacocinetica di opicapone non è stata valutata direttamente in soggetti con insufficienza 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 insufficienza 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, Indigo carminio lacca alluminio (E132), Eritrosina (E127), Biossido di titanio (E171) **Inchiostro di stampa** Gommalacca, biossido di titanio (E171), glicole propilenico, ammoniaca, simeticone

6.2 Incompatibilità Non pertinente.

6.3 Periodo di validità Flaconi in HDPE: 3 anni. Blister: 3 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 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[®], 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/1/15/1066/002-007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

17 gennaio 2017

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.