

EFFICACIA E SICUREZZA DI SAFINAMIDE NEL MORBO DI PARKINSON

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

Un nuovo approccio al trattamento dei pazienti colpiti da Parkinson implica la somministrazione di levodopa a basso dosaggio, con terapie aggiuntive che hanno meccanismi d'azione multipli, ne è un esempio la safinamide (Xadago), le cui proprietà farmacologiche sono di interesse nel trattamento delle malattie neurodegenerative. La safinamide agisce sia attraverso meccanismi dopaminergici che non dopaminergici. **La safinamide è un inibitore altamente selettivo e reversibile delle MAO-B** [3]. Come conseguenza dell'inibizione della MAO-B, si ha una riduzione del catabolismo generale di dopamina (DA) e conseguente riduzione della formazione di radicali liberi potenzialmente tossici. Le MAO-A e B sono isoenzimi che catalizzano la deaminazione ossidativa delle monoamine [3]. Mentre entrambi gli isoenzimi sono presenti a livello periferico, l'isoenzima MAO-B è la forma predominante nello striato ed è responsabile della maggior parte del metabolismo ossidativo della DA nel cervello. **L'inibizione della MAO-B aumenta la concentrazione della DA a livello sinaptico con conseguente miglioramento della trasmissione dopaminergica.** A differenza degli inibitori non specifici delle MAO, la safinamide sostanzialmente non inibisce il metabolismo periferico delle catecolamine e può essere assunto con sicurezza insieme alla levodopa. Di fatto questo composto non causa il cosiddetto "*cheese effect*", ossia un aumento potenzialmente letale dell'azione delle catecolamine osservato in pazienti in terapia con inibitori non specifici delle MAO dopo ingestione di amine simpaticomimetiche ad azione indiretta, come la tiramina che si trova in alcuni vini e formaggi. L'azione non dopaminergica della safinamide è legata ad un'inibizione stato-dipendente dei canali del Na⁺ voltaggio dipendenti, ciò non influenza l'attività fisiologica, evitando così effetti depressivi sul sistema nervoso centrale con il conseguente rischio di effetti collaterali come la disfunzione cognitiva e la psicosi [20]. L'azione della safinamide è inoltre completamente reversibile, limitando in tal modo le possibili interazioni farmacologiche e la tossicità. La safinamide è stata inizialmente studiata come agente antiepilettico visto le sue proprietà neuroprotettive. In uno studio condotto in un modello di ratto con sclerosi multipla, è stato dimostrato che la safinamide riduce la degenerazione assonale, la demielinizzazione e la conseguente perdita di funzione. Inoltre nello stesso modello animale, è stato evidenziato come la safinamide abbia la capacità di ridurre l'attività microgliale e macrofagica locale, aumentare il glutathione e ridurre la formazione di superossido mediante l'inibizione dell'ossidazione di NADPH [4]. Uno studio su un modello animale trattato con tossine eccitotossiche come la veratridina, ha dimostrato come la safinamide riesca a ridurre la morte neuronale grazie alla sua capacità di inibire il rilascio di glutammato e GABA [5].

PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

L'assorbimento della safinamide è rapido in seguito a somministrazione orale singola e multipla, e raggiunge il t_{max} in 1,8-2,8 ore dopo la somministrazione in condizioni di digiuno. La biodisponibilità è alta (95%), a dimostrazione che la safinamide è quasi completamente assorbita dopo la somministrazione orale e che il metabolismo di primo passaggio è trascurabile. Il volume di distribuzione (V_d) è di circa 165 l, pari a 2,5 volte il volume corporeo, a indicare un'ampia distribuzione extravascolare di safinamide. In base alla clearance totale determinata, pari a 4,6 l/h, safinamide è classificata come una sostanza a bassa clearance. È legata alle proteine plasmatiche per l'88-90%. Nell'uomo, la safinamide viene eliminata quasi esclusivamente tramite il metabolismo (l'escrezione urinaria della safinamide immutata è <10%), mediato principalmente dalle amidasi ad alta capacità, non ancora caratterizzate. **Il suo metabolismo non dipende dagli enzimi del citocromo P450 (CYP).** La delucidazione della struttura dei metaboliti ha rivelato tre vie metaboliche per la safinamide. La via principale comporta l'ossidazione idrolitica del gruppo ammidico, producendo il metabolita principale 'safinamide acido' (NW-1153). Un'altra via comporta la rottura ossidativa del legame etero per formare 'safinamide O-debenzilato' (NW-1199). Infine, l'acido N-dealchilato' (NW-1689) viene formato in seguito a rottura ossidativa del legame amminico di safinamide (minore) o del metabolita primario safinamide acido (NW-1153) (maggiore). L'acido N-dealchilato (NW-1689) subisce coniugazione con acido glucuronico, producendo acil glucuronide. *Nessuno di questi metaboliti è farmacologicamente attivo. La safinamide non sembra indurre o inibire in modo significativo enzimi o trasportatori alle concentrazioni sistemiche clinicamente rilevanti.* Studi in vitro hanno indicato che non si ha alcuna induzione o inibizione significativa del citocromo P450, CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A3/5 a concentrazioni rilevanti (C_{max} di Safinamide libera 0,4 μM a 100 mg/die) nell'uomo [22]. La safinamide subisce una trasformazione metabolica quasi completa (<10% della dose somministrata viene rilevata immodificata nell'urina). Il farmaco metabolizzato viene eliminato principalmente nell'urina. L'emivita di eliminazione della safinamide è nell'intervallo di 20-30 ore. Lo stato stazionario viene raggiunto entro una settimana.

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Inibitori delle MAO e petidina

Reazioni avverse gravi sono state segnalate con l'uso concomitante di petidina e di inibitori delle MAO. La cosomministrazione con inibitori delle MAO (compresi moclobemide), potrebbe provocare una crisi ipertensiva poiché può esistere il rischio di inibizione non selettiva delle MAO [6]. Dato che si potrebbe trattare di un effetto di classe, la somministrazione concomitante di safinamide e petidina è controindicata. Si sono avute segnalazioni di interazioni tra medicinali con l'uso concomitante di inibitori delle MAO e medicinali simpaticomimetici. Data l'attività inibitoria sulle MAO della safinamide, la sua somministrazione

Safinamide per il Morbo di Parkinson

in associazione ai simpaticomimetici, come quelli presenti in decongestionanti nasali o contenenti efedrina/pseudoefedrina, richiede cautela.

Antidepressivi

È noto il verificarsi di reazioni avverse gravi con l'uso concomitante di SSRI, SNRI, antidepressivi triciclici, quali sindrome neurolettica maligna (confusione, sudorazione, rigidità muscolare, ipertermia, aumento delle CPK), sindrome serotoninergica (confusione, sudorazione, rigidità muscolare, allucinazioni) e ipotensione. Se necessario, l'uso concomitante di tali farmaci deve avvenire alla minima dose efficace. Prima di iniziare il trattamento con la safinamide deve essere valutato un periodo di *washout* corrispondente a 5 emivite dell'antidepressivo SSRI usato in precedenza [6].

Tiramina

I risultati di tre studi a breve termine di stimolazione con tiramina (per via orale o endovenosa), uniti ai risultati del monitoraggio a domicilio della pressione arteriosa dopo i pasti durante l'assunzione cronica di safinamide, in pazienti con malattia di Parkinson non hanno rilevato alcun aumento clinicamente importante della pressione arteriosa [7]. Ulteriori tre studi condotti su pazienti con malattia di Parkinson senza restrizioni per la tiramina, non hanno anch'essi rilevato alcuna evidenza di potenziamento della tiramina [8]. *La safinamide può pertanto essere usata in sicurezza senza alcuna restrizione alimentare per la tiramina.*

INTERAZIONI FARMACOCINETICHE

Non sono stati osservati effetti sulla clearance di safinamide in pazienti con malattia di Parkinson trattati con safinamide come terapia aggiuntiva a levodopa e/o DA-agonisti, inoltre il trattamento con la safinamide non ha modificato il profilo farmacocinetico della levodopa somministrata in concomitanza. Uno studio in vivo non ha indicato alcun effetto clinicamente rilevante di ketoconazolo sui livelli di safinamide[6]. Studi di farmacocinetica effettuati per valutare le interazioni di safinamide con substrati di CYP1A2 e CYP3A4 (es. caffeina e midazolam) non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente significativo. Safinamide può inibire temporaneamente la proteina della resistenza del tumore alla mammella (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP); deve pertanto essere rispettato un intervallo di 5 ore tra la somministrazione di safinamide e i medicinali substrati della BCRP con un $t_{max} < 2$ ore (es. pravastatina, ciprofloxacina, metotrexato, diclofenac) [6].

EFFETTI INDESIDERATI

I seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati in pazienti trattati con safinamide come terapia aggiuntiva alla levodopa in monoterapia o in combinazione con altri medicinali per la malattia di Parkinson. Le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza, secondo la seguente convenzione: comune (possono interessare 1 persona su 10), non comune (possono interessare 1 persona su 100), rara (possono interessare 1 persona su 1.000) (tabella seguente).

EFFETTI INDESIDERATI			
Classificazione per sistemi ed organi	Comune	Non comune	Raro
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Allucinazioni, ansia, depressione, disturbi psicotici, irrequietezza, stato confusionale, disturbi del sonno	Compulsioni, delirio, disorientamento, paranoia, ideazione suicidaria, perdita della libido
Patologie del sistema nervoso	Discinesia, sonnolenza, cefalea, capogiri	Parestesie, sincope, disturbi dell'equilibrio, disturbi cognitivi	Disturbo dell'attenzione, iporeflessia, sedazione, sindrome delle gambe senza riposo, incoordinazione
Patologie dell'occhio	Cataratta	Vista offuscata, diplopia, fotofobia, congiuntivite, glaucoma	Retinopatia diabetica, emorragia e/o dolore oculare
Patologie cardiache		Palpitazioni, tachicardia, aritmia, bradicardia sinusale	Infarto miocardico
Patologie vascolari	Ipotensione ortostatica	Ipertensione, ipotensione, varici	Spasmi arteriosi, crisi ipertensiva, arteriosclerosi
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Tosse, rinorrea, dispnea	Broncospasmo, disfonia, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Nausea	Stipsi, dispepsia, vomito, diarrea, dolore addominale, gastrite, flatulenza, distensione addominale	Ulcera peptica, emorragie del tratto gastrointestinale superiore
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Mal di schiena, artralgia, spasmi muscolari, rigidità muscolare	Spondilite anchilosante, gonfiore articolare, mialgia, osteoartrite
Patologie renali e urinarie		Nicturia, disuria	Poliuria, urgenza minzionale

EFFICACIA CLINICA

L'efficacia della safinamide come terapia aggiuntiva in pazienti con malattia di Parkinson in fase da intermedia ad avanzata, con fluttuazioni motorie in terapia con levodopa in monoterapia o in combinazione con altri farmaci per la terapia di Parkinson, è stata valutata in due studi in doppio cieco controllati con placebo: lo **Studio SETTLE** della durata di 24 settimane e lo **Studio 016/018** della durata di 2 anni [12-13]. Lo studio SETTLE è stato progettato per valutare l'efficacia e la sicurezza di due dosaggi della safinamide (50 e 100 mg una volta al giorno). Nello studio sono stati randomizzati un totale di 679 pazienti con malattia di Parkinson in una fase precoce. Entrambi gli studi hanno indicato una superiorità considerevole di safinamide rispetto al placebo alle dosi bersaglio di 50/100mg die. I risultati hanno dimostrato come la safinamide migliori la disfunzione motoria nei pazienti con Parkinson, con un profilo di sicurezza notevole, infatti da notare che i pazienti in trattamento con safinamide hanno sperimentato in maniera significativamente minore la depressione come evento avverso rispetto al gruppo placebo. La safinamide ha dimostrato un miglioramento significativo delle fluttuazioni motorie (TEMPO ON/OFF), sia nel breve periodo (6 mesi) sia nel lungo (24 mesi), senza il rischio di sviluppare discinesie invalidanti, in aggiunta ad un miglioramento delle funzioni motorie (UPDRSIII, Unified Parkinson's Disease Rating Scale). ***In considerazione di ciò la safinamide può essere considerata un'opzione importante per i pazienti affetti da Parkinson già trattati con levodopa o con altre combinazioni terapeutiche.***

Bibliografia

1. Fariello RG. Safinamide. *Neurotherapeutics*. 2007;
2. Chazot PL. Safinamide (Newron Pharmaceuticals) *Curr Opin Investig Drugs*. 2001;
3. Moussa BH, Bakhle Y, Bakhle YS. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol*. 2006;
4. Caccia C, Maj R, Calabresi M, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug. *Neurology*. 2006;
5. Morsali D, Bechtold D, Lee W, Chauhdry S, Palchaudhuri U, Hassoon P, Snell DM, Malpass K, Piers T, Pocock J, Roach A, Smith KJ. Safinamide and flecainide protect axons and reduce microglial activation in models of multiple sclerosis. *Brain*. 2013 Apr;
6. Marzo A, Dal Bo L, Ceppi Monti N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity. *Pharmacol Res*. 2004;
7. Cattaneo C, Caccia C, Marzo A, Maj R, Fariello RG. Pressor response to intravenous tyramine in healthy subjects after safinamide, a novel neuroprotectant with selective, reversible monoamine oxidase B inhibition. *Clin Neuro Pharmacol*. 2003;
8. Marquet A, Kupas K, John A, et al. The effect of safinamide, a novel drug for Parkinson's disease, on pressor response to oral tyramine: a randomized, double-blind, clinical trial. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;
9. Stocchi F, Arnold G, Onofri M, et al. Improvement in motor function in early Parkinson disease by safinamide. *Neurology*. 2004;
10. Stocchi F, Vacca L, Grassini P, et al. Symptoms relief in Parkinson's disease by safinamide. Biochemical and clinical evidence beyond MAO-B inhibition. *Neurology*. 2006;
11. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. Cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;
12. Sharma T, Anand R, Stocchi F, Borgohain R, Rossetti R, 015 Study Group Cognitive effects of Safinamide in early Parkinson's disease patients; International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders; June 3–7, 2007; Istanbul, Turkey.
13. Schapira AHV, Stocchi F, Borgohain R, et al. Study 017 Investigators Long-term efficacy and safety of safinamide as add-on therapy in early Parkinson' disease. *Eur J Neurol*. 2013;
14. Barone P, Fernandez H, Ferreira JJ, et al. Safinamide as an add-on therapy to a stable dose of a single dopamine agonist: results from a randomized, placebo-controlled, 24-week multicenter trial in early idiopathic Parkinson disease patients (MOTION Study); 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); March 16–23, 2013; San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA.
15. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Study 016 Investigators Randomized trial of safinamide add-on to Levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;
16. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, et al. Study 018 Investigators Two year, randomized, controlled study of Safinamide as add-on to levodopa in mid to late Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;

Safinamide per il Morbo di Parkinson

17. Schapira A, Fox S, Hauser R, et al. Safinamide add on to l-dopa: at randomized, placebo controlled 24 weeks global trial in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations; 65th Annual Meeting of the American Academy of Neurology (AAN); March 16–23, 2013; San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA.
18. Blandini F. An update on the potential role of excitotoxicity in the pathogenesis of Parkinson disease. *Funct Neurol.* 2010;
19. Chapuis S, Ouchchane L, Metz O, et al. Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. *Mov Disord.* 2005;
20. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Blanchet PJ, van den Munckhof P, Chase TN. Blockade of glutamatergic transmission as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Amino Acids.* 1998; 21. Anand R, Onofrj M, Schapira AH, et al. Safinamide potentiates the effects of DA-agonists in early stage Parkinson's disease (PD) patients. *Mov Disord.* 2007;22(16): S99.
22. Leuratti C, Sardina M, Ventura P, et al. Disposition and metabolism of Safinamide, a novel drug for Parkinson's disease, in healthy male volunteers. *Pharmacology.* 2013;92: 207-216.