

## **Ongentys® Hartkapseln**

### **Zusammensetzung**

Wirkstoff: Opicapon

Hilfsstoffe: *Kapselinhalt*: Lactose-Monohydrat (156.0 mg), Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (enthält 0,714 <23 mg Natrium), vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat.

*Kapselhülle*: Gelatine, Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132), Erythrosin (E127), Titandioxid (E171), Schellack, Propylenglykol, konzentrierte Ammoniak-Lösung, Simethicon.

### **Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit**

Eine Hartkapsel enthält 50 mg Opicapon als wirksamen Bestandteil.

### *Aussehen:*

50 mg Hartkapsel: Dunkelblaue Kapseln der Grösse 1 (ca. 19 mm) mit dem Aufdruck „OPC 50“ auf dem Oberteil und dem Aufdruck „Bial“ auf dem Unterteil.

### **Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten**

Ongentys wird angewendet als Zusatztherapie zu Levodopa/DOPA-Decarboxylase-Hemmern (DDCI) bei erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson mit motorischen „Endofdose“-Fluktuationen, bei denen unter diesen Kombinationen keine Stabilisierung erreicht werden kann.

### **Dosierung/Anwendung**

Die empfohlene Dosis von Opicapon beträgt 50 mg.

Ongentys ist einmal täglich beim Zubettgehen, mindestens eine Stunde vor oder nach Levodopa-Kombinationspräparaten einzunehmen.

### *Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie*

Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

### *Vergessene Einnahme*

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, soll die nächste Einnahme zum vorgesehenen Zeitpunkt erfolgen. Der Patient soll nicht die doppelte Menge einnehmen, wenn die vorherige Einnahme vergessen wurde.

Wenn Ongentys abgesetzt wird, ist es zur Erzielung einer ausreichenden Kontrolle der Symptome erforderlich, die Dosierung der übrigen Antiparkinsonmittel, insbesondere die von Levodopa, anzupassen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe «Pharmakokinetik»). Bei Patienten im Alter von > 75 Jahren ist mit Vorsicht vorzugehen, da die Erfahrungen in dieser Altersgruppe begrenzt sind.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich, da Opicapon nicht über die Niere ausgeschieden wird (siehe «Pharmakokinetik»).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Bioverfügbarkeit von Opicapon war bei Patienten mit mässiger chronischer Leberfunktionsstörung signifikant höher (siehe «Pharmakokinetik»). Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) sowie schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Die Einnahme von Ongentys wird daher für Patienten mit Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A, B, C) oder bei vorliegender Leberzirrhose nicht empfohlen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson mit motorischen Fluktuationen keinen relevanten Nutzen von Ongentys bei Kindern und Jugendlichen.

#### *Art der Anwendung*

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sind im Ganzen mit Wasser zu schlucken. Ongentys sollte vorzugsweise auf nüchternen Magen eingenommen werden (zwei Stunden vor oder zwei Stunden nach dem Essen).

### **Kontraindikationen**

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss «Zusammensetzung».

Phäochromozytom, Paragangliom oder andere Katecholamin-sezernierende Neubildungen.

Anamnese bei malignem neuroleptischem Syndrom und/oder nicht-traumatischer Rhabdomyolyse.

Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-A- und MAO-B-Hemmern) (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Linezolid und Moclobemid) mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten (siehe «Interaktionen»).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

### *Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie*

Ongentys ist zusätzlich zur Behandlung mit Levodopa anzuwenden. Daher sind die für die Behandlung mit Levodopa geltenden Vorsichtsmassnahmen auch für Ongentys zu berücksichtigen. Opicapon verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Zur Verminderung Levodopa-bedingter dopaminerger Nebenwirkungen (z. B. Dyskinesien, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen und orthostatische Hypotonie) ist es in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Ongentys je nach dem klinischen Zustand des Patienten häufig notwendig, die Levodopa-Tagesdosis durch Verlängerung des Dosierungsintervalls und/oder Reduktion der pro Dosis eingenommenen Menge an Levodopa anzupassen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

### *Psychiatrische Erkrankungen*

Die Patienten und deren Betreuungspersonen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Verhaltensauffälligkeiten im Sinne einer Störung der Impulskontrolle einschliesslich Spielsucht, gesteigerter Libido, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und zwanghaftem Essen bei Patienten auftreten können, die mit Dopaminagonisten und/oder anderen dopaminergen Substanzen behandelt werden. Die Patienten sollten im Hinblick auf die Entwicklung von Störungen der Impulskontrolle regelmässig kontrolliert werden, und beim Auftreten solcher Symptome wird eine Überprüfung der Behandlung empfohlen.

In den Studien 1 und 2 (siehe Abschnitt Klinische Wirksamkeit) traten Halluzinationen (Halluzinationen, akustische Halluzinationen, optische Halluzinationen, gemischte Halluzinationen) bei 5 % der mit Ongentys 25 mg und 50 mg behandelten Patientinnen und Patienten im Vergleich zu 1 % der Patientinnen und Patienten auf, die ein Placebo erhielten. Wahnvorstellungen, Erregung oder aggressives Verhalten wurden bei 1 % der mit Ongentys 50 mg behandelten Patientinnen und Patienten beobachtet, aber nicht bei Patientinnen und Patienten, die Placebo erhielten. Es sollte erwogen werden, die Behandlung mit Ongentys

abzubrechen, wenn Halluzinationen oder einer Psychose ähnliche Verhaltensweisen auftreten.

Patientinnen und Patienten mit einer schweren psychotischen Störung sollten normalerweise nicht mit Ongentys behandelt werden, da durch eine Erhöhung des zentralen dopaminergen Tonus das Risiko einer Exazerbation der Psychose besteht. Darüber hinaus können Behandlungen von Psychosen, die die Wirkung dopaminerger Medikamente antagonisieren, die Symptome der Parkinson-Krankheit verschlimmern.

### *Sonstiges*

In Studien mit Nitrocatechol-Hemmern der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) wurde über Anstiege der Leberenzyme berichtet. Bei Patienten mit fortschreitender Anorexie, Asthenie und Gewichtsabnahme innerhalb eines relativ kurzen Zeitraums sollte eine umfassende ärztliche Untersuchung einschliesslich Kontrolle der Leberfunktion erfolgen.

### *Unverträglichkeit gegenüber sonstigen Bestandteilen*

#### *Lactose*

Eine Hartkapsel Ongentys enthält 148 mg Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ongentys nicht einnehmen.

#### *Natrium*

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Hartkapseln, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **Interaktionen**

### *Einfluss von Ongentys auf andere Arzneimittel*

#### *Durch COMT metabolisierte Arzneimittel*

Opicapon kann die Metabolisierung von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten und durch COMT metabolisiert werden, wie z. B. Rimiterol, Isoprenalin, Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin, Dopexamin oder Dobutamin, stören und so zu einer Verstärkung der Wirkungen dieser Arzneimittel führen. Bei Anwendung von Opicapon wird eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, empfohlen.

#### *Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)*

Die Kombination von Opicapon mit MAO-Hemmern könnte zur Hemmung der meisten der für die Metabolisierung der Katecholamine zuständigen Stoffwechselwege führen. Daher ist die

gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin, Linezolid und Moclobemid), mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten, kontraindiziert.

Die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und MAO-Hemmern zur Behandlung des Morbus Parkinson, wie z. B. Rasagilin (bis zu 1 mg/Tag) und Selegilin (bis zu 10 mg/Tag in einer Darreichungsform zum Einnehmen bzw. 1,25 mg/Tag in einer Darreichungsform zur buccalen Resorption), ist zulässig (siehe «Kontraindikationen»).

Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon mit dem MAO-B-Hemmer Safinamid liegen keine Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

#### *Trizyklische Antidepressiva und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer*

Zur gleichzeitigen Anwendung von Opicapon und trizyklischen Antidepressiva bzw. Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (z. B. Venlafaxin, Maprotilin und Desipramin) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Bei deren gleichzeitiger Anwendung ist daher entsprechende Vorsicht geboten.

#### *In-vitro-Daten*

In *in-vitro*-Studien mit humanen Lebermikrosomen wurde eine geringfügige Hemmung von CYP1A2 und CYP2B6 beobachtet. Alle Verringerungen der Aktivität traten im Wesentlichen bei der höchsten Konzentration von Opicapon (10 mcg/mL) auf.

Opicapon hemmte die CYP2C9-Aktivität durch einen Inhibitionsmechanismus vom kompetitiven/Mischtyp.

Opicapon und/oder BIA 9-1103 hemmen *in vitro* OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP. Unter Berücksichtigung der in klinischen Studien nachgewiesenen freien Plasmafraktionen von Opicapon und BIA 9-1103 ist keine Wechselwirkung mit den Transportern OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 und MATE2-K zu erwarten.

Opicapon ist *in vitro* ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 und OATP1B1.

#### *In-vivo-Daten*

##### *Repaglinid*

Repaglinid ein sensitives CYP2C8- und OATP1B1-Substrat ist. Eine Studie an gesunden Probanden zeigte, dass 50 mg Opicapon im Steady State keinen Einfluss auf die systemische Exposition von Repaglinid hatten.

#### *Warfarin*

Nach gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Dosen von 50 mg Opicapon 1x täglich und einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin blieb die  $C_{max}$  von Warfarin S und R (Substrate von CYP2C9, 3A4 und 1A2) unverändert. In Gegenwart von Opicapon wurde ein Rückgang der AUC von 13,7 % bzw. 14,8 % bei Warfarin S bzw. R festgestellt.

#### *Einfluss anderer Substanzen auf Opicapon*

##### *In-vitro-Daten*

*In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass Opicapon nicht durch OATP1B1, sondern durch OATP1B3 transportiert wird, wobei der Efflux durch P-gp und BCRP transportiert wird. Sein Hauptmetabolit BIA 9-1103 wurde durch OATP1B1 und OATP1B3 transportiert, wobei der Efflux durch BCRP transportiert wurde. Es handelt sich jedoch nicht um ein Efflux-Substrat von P-gp/MDR1.

Die Auswirkungen der Inhibitoren von OATP1B1, OATP1B3 oder BCRP auf die Pharmakokinetik von Opicapon und BIA 9-1103 wurden nicht untersucht.

##### *In-vivo-Daten*

##### *Chinidin*

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte sich eine Abnahme der systemischen Opicapon-Exposition um 37 % ( $AUC_{0-tlast}$ ), wenn eine Einzeldosis 50 mg Opicapon zusammen (innerhalb 1 Stunde) mit einer Einzeldosis Chinidin (600 mg) gegeben wurde. Daher ist besondere Aufmerksamkeit geboten, wenn die Notwendigkeit besteht, Inhibitoren von P-gp zusammen mit Opicapon anzuwenden, da deren gleichzeitige Gabe vermieden werden sollte.

## **Schwangerschaft, Stillzeit**

### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapon bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe «Präklinische Daten»). Ongentys sollte während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Opicapon / Metabolite in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ongentys unterbrochen werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Opicapon in Kombination mit Levodopa kann grossen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zusammen mit Levodopa kann Opicapon Schwindelgefühl, symptomatische orthostatische Symptome und Somnolenz hervorrufen. Daher ist beim Führen von Fahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

### **Unerwünschte Wirkungen**

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Die Nebenwirkungen wurden in zwei Phase-III-Studien ermittelt (siehe Abschnitt Klinische Wirksamkeit). Insgesamt umfasste die Sicherheitspopulation 766 Patientinnen und Patienten, die mit 25 mg (244 Patientinnen und Patienten) oder 50 mg (265 Patientinnen und Patienten) Opicapon oder Placebo (257 Patientinnen und Patienten) behandelt wurden. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Nervensystems. Dyskinesie war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung im Zusammenhang mit der Behandlung (18,3%).

In den placebokontrollierten Phase-III-Studien wurden folgende unerwünschten Wirkungen festgestellt.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind gemäss der folgenden Konvention absteigend geordnet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1'000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10'000$  bis  $< 1/1'000$ ), sehr selten ( $< 1/10'000$ ), nicht-bekannte Häufigkeit (kann nicht basierend auf verfügbaren Daten geschätzt werden).

Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie sind die unerwünschten Reaktionen absteigend nach ihrem Schweregrad aufgeführt.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

*Gelegentlich:* Verminderter Appetit, Hypertriglyzeridämie

### *Psychiatrische Störungen*

*Häufig:* Abnorme Träume, Halluzination, optische Halluzination, Schlaflosigkeit, Impulskontrollstörungen

*Gelegentlich:* Angst, aggressives Verhalten, Erregung, Depression, akustische Halluzination, Sinnestäuschungen, Alpträume, Schlafstörung

### *Nervensystem*

*Sehr häufig:* Dyskinesie (17.7%)

*Häufig:* Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz

*Gelegentlich:* Dysgeusie, Hyperkinesie, Synkope

### *Augen*

*Gelegentlich:* Trockenes Auge

### *Ohr und Innenohr*

*Gelegentlich:* Ohrkongestion

### *Herz*

*Gelegentlich:* Palpitationen

*Es wurden häufig ischämische Herzerkrankungen beobachtet, wenn andere Substanzen mit dem gleichen Wirkmechanismus wie Opicapon (COMT-Hemmung) eingesetzt werden.*

### *Gefäße*

*Häufig:* Orthostatische Hypotonie

*Gelegentlich:* Hypertonie, Hypotonie

### *Atmungsorgane*

*Gelegentlich:* Dyspnoe

### *Gastrointestinale Störungen*

*Häufig:* Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen

*Gelegentlich:* Aufgetriebener Bauch, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie

### *Muskelskelettsystem*



*Häufig:* Muskelspasmen

*Gelegentlich:* Muskelzuckungen, muskuloskelettale Steifigkeit, Myalgie, Schmerz in einer Extremität

*Nieren und Harnwege*

*Gelegentlich:* Chromurie, Nykturie

Häufigkeit nicht bekannt: Infektion der Harnwege

*Untersuchungen*

*Häufig:* Kreatinphosphokinase im Blut erhöht

*Gelegentlich:* Vermindertes Körpergewicht

Häufigkeit nicht bekannt: Senkung der Hämoglobinwerte

*Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen:*

*Gelegentlich:* Stürze

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*

*Gelegentlich:* Erschöpfung

Die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Bedeutung. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Kontrolle des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. In Gesundheitsberufen Tätige sind verpflichtet, jeden Verdacht auf eine neue oder schwerwiegende Nebenwirkung über das Online-Meldeportal EIViS (Electronic Vigilance System) zu melden. Informationen dazu finden Sie unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

## **Überdosierung**

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Es ist entsprechend symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Die Entfernung von Opicapon durch Magenspülung und/oder Inaktivierung durch Gabe von Aktivkohle sollte(n) erwogen werden.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: N04BX04

### *Wirkmechanismus*

Opicapon ist ein peripherer, selektiver und reversibler Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-Hemmer mit hoher Bindungsaffinität (sub-picomolarer Bereich), welche zu einer

geringen Komplex-Dissoziationsratenkonstanten und langen Wirkdauer (> 24 Stunden) *in vivo* führt.

In Gegenwart eines DOPA-Decarboxylase-Hemmers (DDCI) wird die COMT für Levodopa zum wichtigsten metabolisierenden Enzym, das dessen Umwandlung in 3-O-Methyldopa (3-OMD) im Gehirn und in der Peripherie katalysiert. Bei Patienten, die Levodopa und einen peripheren DDCI wie Carbidopa oder Benserazid einnehmen, erhöht Opicapon die Levodopa-Plasmaspiegel und verbessert dadurch das klinische Ansprechen auf Levodopa.

### *Pharmakodynamik*

Opicapon zeigte bei gesunden Probanden nach Gabe von 50 mg Opicapon eine ausgeprägte (> 90 %) und lang anhaltende (>24 Stunden) COMT-Hemmung.

Im Steady State bewirkte Opicapon 50 mg eine signifikante Erhöhung des Ausmasses der systemischen Levodopa-Exposition um etwa den Faktor 2 im Vergleich zu Placebo nach oraler Einmalgabe von entweder 100/25 mg Levodopa/Carbidopa oder 100/25 mg Levodopa/Benserazid, eingenommen 12 Stunden nach der Opicapon-Dosis.

### *Klinische Wirksamkeit*

Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapon erfolgte in zwei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien (Studie 1 war zusätzlich verumkontrolliert) an 1.027 randomisierten erwachsenen Patienten mit Morbus Parkinson, die mit Levodopa/DDCI (allein oder in Kombination mit weiteren Antiparkinsonmitteln) behandelt wurden und bis zu 15 Wochen lang motorische End-of-dose-Fluktuationen aufwiesen. Beim Screening war das Durchschnittsalter in allen Behandlungsgruppen in beiden Studien vergleichbar und lag zwischen 61,5 und 65,3 Jahren. Die Patienten wiesen die Krankheitsstadien I bis III in der ON-Phase auf (modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr), erhielten 3 bis 8 Levodopa/DDCI-Dosen täglich und hatten eine durchschnittliche tägliche OFF-Zeit von mindestens 1,5 Stunden. In beiden Studien wurden insgesamt 783 Patienten mit 25 mg oder 50 mg Opicapon oder Placebo behandelt. In Studie 1 wurden 122 Patienten mit Opicapon 5 mg und 122 Patienten mit Entacapon 200 mg (Verum-Vergleichssubstanz) behandelt. Die Mehrzahl der in beiden zulassungsrelevanten Studien behandelten Patienten erhielt Levodopa/DDCI mit sofortiger Wirkstofffreisetzung. In den kombinierten Phase-III-Studien wendeten 60 Patienten vorwiegend Levodopa mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung an (d. h. > 50 % ihrer Levodopa-/DDCI-Formulierungen). Von diesen wurden 48 ausschliesslich mit Levodopa-Formulierungen mit kontrollierter Wirkstofffreisetzung behandelt. Auch wenn keine Nachweise dafür vorliegen, dass die Wirksamkeit oder Sicherheit von Opicapon durch die

Anwendung von Levodopa-Arzneimitteln mit kontrollierter Freisetzung beeinflusst wird, ist die Erfahrung mit diesen Arzneimitteln begrenzt.

Während der Doppelblindphase zeigte Opicapon sowohl für die primäre Wirksamkeitszielgrösse der beiden zulassungsrelevanten Studien, d. h. die Reduktion der OFF-Zeit (Tabelle 1), als auch für den Anteil der OFF-Zeit-Responder (d. h. der Probanden, bei denen die Reduktion der OFF-Zeit von der Ausgangslage [Baseline] bis zum Endpunkt mindestens 1 Stunde betrug) (Tabelle 2) sowie für die meisten anhand der Tagebucheintragen erhobenen sekundären Endpunkte, eine gegenüber Placebo überlegene klinische Wirksamkeit.

Die Verringerung des LS-Mittelwerts in der absoluten OFF-Zeit von Baseline bis zum Endpunkt betrug in der Entacapon-Gruppe 78,7 Minuten. Die Differenz der Veränderung des LS-Mittelwerts in der OFF-Zeit betrug zwischen Entacapon und Placebo in Studie 1 30,5 Minuten. Die Differenz der Veränderung des LS-Mittelwerts in der OFF-Zeit zwischen Opicapon 50 mg und Entacapon betrug 24,8 Minuten, und eine Nichtunterlegenheit von Opicapon 50 mg gegenüber Entacapon wurde nachgewiesen (95-%-Konfidenzintervall: 61,4 – 11,8).

**Tabelle 1 – Veränderung der absoluten OFF-Zeit und ON-Zeit (Minuten) von Baseline bis zum Endpunkt (safety set)**

Behandlung	N	LS-Mittelwert	95-%-KI	p-Wert
<b><u>Studie 1</u></b>				
<b>Veränderung der OFF-Zeit</b>				
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

**Veränderung der gesamten ON-Zeit ohne belastende Dyskinesien<sup>a</sup>**

Behandlung	N	LS-Mittelwert	95-%-KI	p-Wert
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

## **Studie 2**

### **Veränderung der OFF-Zeit**

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

### **Veränderung der gesamten ON-Zeit ohne belastende Dyskinesien<sup>a</sup>**

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

KI = Konfidenzintervall; LS-Mittelwert = nach der Methode der kleinsten Quadrate [least squares = LS] berechneter Mittelwert; N = Anzahl der nicht fehlenden Werte; OPC = Opicapon.

<sup>a</sup>. ON-Zeit ohne belastende Dyskinesien = ON-Zeit mit nicht belastenden Dyskinesien + ON-Zeit ohne Dyskinesien

**Tabelle 2 – OFF-Zeit-Responderraten am Endpunkt (safety set)**

<b>Art des Ansprechens</b>	<b>Placebo (N=121)</b>	<b>Entacapon (N=122)</b>	<b>OPC 5 mg (N=122)</b>	<b>OPC 25 mg (N=119)</b>	<b>OPC 50 mg (N=115)</b>
<b><u>Studie 1</u></b>					
<b>OFF-Zeit-Reduktion</b>					
Responder, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
<b>Unterschied gegenüber Placebo</b>					
p-Wert	--	0,1845	0,2851	0,1176	0,0036
(95-%-KI)		(-0,039; 0,209)	(0,056; 0,193)	(0,025; 0,229)	(0,065; 0,316)
<b><u>Studie 2</u></b>					
<b>OFF-Zeit-Reduktion</b>					
Responder, n (%)	65 (47,8)	NZ	NZ	74 (59,2)	89 (59,3)
<b>Unterschied gegenüber Placebo</b>					
p-Wert	--	--	--	0,0506	0,0470
(95-%-KI)				(0,001; 0,242)	(0,003; 0,232)

KI = Konfidenzintervall; N = Gesamtzahl der Patienten; n = Anzahl der Patienten, für die Daten vorliegen; NZ = nicht zutreffend; OPC = Opicapon

*Hinweis: Als Responder war ein Studienteilnehmer definiert, der eine Reduktion der absoluten OFF-Zeit (OFF-Zeit-Responder) aufwies.*

Eine Aufrechterhaltung der in den doppelblinden Studienphasen erreichten Wirkung von Opicapon wird durch die Ergebnisse der offenen (*open-label*, OL) einjährigen Verlängerungsstudien an 862 Patienten belegt, welche die Behandlung der Doppelblindstudien (Studie 1-OL und Studie 2-OL) fortsetzten. In den offenen Studien wurde die Behandlung bei allen Patienten in der ersten Woche (7 Tage) mit einer Dosis von 25 mg Opicapon eingeleitet, unabhängig von ihrer Vorbehandlung in der Doppelblindphase. Wenn sich motorische „End-of-dose“-Fluktuationen nicht ausreichend beherrschen liessen und die Verträglichkeit es erlaubte, konnte die Opicapon-Dosis auf 50 mg erhöht werden. Bei einem Auftreten nicht vertretbarer unerwünschter dopaminerger Ereignisse war eine Anpassung der

Levodopa-Dosis vorgesehen. Für den Fall, dass dies nicht ausreichte, um die unerwünschten Ereignisse zu beherrschen, konnte die Opicapon-Dosis reduziert werden. Bei anderen unerwünschten Ereignissen konnten die Levodopa- und/oder die Opicapon-Dosis angepasst werden.

## **Pharmakokinetik**

### *Absorption*

Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik zeigten, dass Opicapon rasch resorbiert wird, mit einer  $t_{\max}$  von 1,0 Stunde bis 2,5 Stunden nach wiederholter einmal täglicher Gabe von bis zu 50 mg Opicapon

### *Distribution*

Über den Opicapon-Konzentrationsbereich von 0,3 bis 30 mcg/ml *in vitro* durchgeführte Studien zeigten, dass die Bindung von  $^{14}\text{C}$ -Opicapon an menschliche Plasmaproteine hoch (99,9 %) und konzentrationsunabhängig ist. Die Bindung von  $^{14}\text{C}$ -Opicapon an Plasmaproteine blieb in Gegenwart von Warfarin, Diazepam, Digoxin und Tolbutamid unbeeinflusst, und die Bindung von  $^{14}\text{C}$ -Warfarin, 2- $^{14}\text{C}$ -Diazepam,  $^3\text{H}$ -Digoxin und  $^{14}\text{C}$ -Tolbutamid blieb in Gegenwart von Opicapon und Opicaponsulfat, dem Hauptmetaboliten beim Menschen, unbeeinflusst.

Bei einer Dosierung von 50 mg betrug das scheinbare Verteilungsvolumen von Opicapon nach oraler Gabe 29 L, mit einer interindividuellen Variabilität von 36 %.

### *Metabolismus*

Sulfatierung von Opicapon scheint beim Menschen der Hauptstoffwechselweg zu sein und liefert den inaktiven Metaboliten Opicaponsulfat. Weitere Stoffwechselwege sind Glucuronidierung, Methylierung und Reduktion.

Die mengenmässig grössten Peaks im Plasma nach Einmalgabe von 100 mg  $^{14}\text{C}$ -Opicapon sind die Metaboliten BIA 9-1103 (sulfatiert) und BIA 9-1104 (methyliert) mit 67,1 % bzw. 20,5 % der AUC der radioaktiv markierten Substanz. Weitere Metaboliten wurden in der Mehrzahl der während einer klinischen Massenbilanzstudie entnommenen Plasmaproben nicht in quantifizierbaren Konzentrationen gefunden.

Der reduzierte Metabolit von Opicapon (welcher sich in vorklinischen Studien als aktiv erwiesen hatte) ist im menschlichen Plasma ein Nebenmetabolit und machte weniger als 10 % der systemischen Gesamtexposition gegenüber Opicapon aus.

### *Elimination*

Bei gesunden Probanden betrug die Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Opicapon nach wiederholter einmal täglicher Gabe von bis zu 50 mg Opicapon 0,7 Stunden bis 3,2 Stunden. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Gabe von Opicapon im Dosierungsbereich von 5 bis 50 mg wies Opicaponsulfat eine lange terminale Phase mit Werten für die Eliminationshalbwertszeit von 94 Stunden bis 122 Stunden auf; infolge dieser langen terminalen Eliminationshalbwertszeit wies Opicaponsulfat einen hohen Kumulationsquotienten im Plasma mit Werten von bis zu 6,6 auf.

Bei einer Dosierung von 50 mg betrug die scheinbare Gesamtkörper-Clearance von Opicapon nach oraler Gabe 22 L/h, mit einer interindividuellen Variabilität von 45 %.

Nach oraler Einmalgabe von  $^{14}\text{C}$ -Opicapon waren die Fäzes der Hauptausscheidungsweg von Opicapon und seinen Metaboliten, wobei hier 58,5 % bis 76,8 % der verabreichten Radioaktivität (im Mittel 67,2 %) wiedergefunden wurden. Der Rest der Radioaktivität wurde mit dem Urin (im Mittel 12,8 %) und über die ausgeatmete Luft (im Mittel 15,9 %) ausgeschieden. Im Urin war der Hauptmetabolit der Glucuronidmetabolit von Opicapon, während die Konzentrationen an Muttersubstanz und weiteren Metaboliten im Allgemeinen unterhalb der Bestimmungsgrenze lagen. Insgesamt kann geschlossen werden, dass die Niere nicht den Hauptausscheidungsweg darstellt. Daher kann angenommen werden, dass Opicapon und seine Metaboliten hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden werden.

### *Linearität/Nicht-Linearität*

Nach wiederholter einmal täglicher Gabe von bis zu 50 mg Opicapon stieg die Opicapon-Exposition dosisproportional an.

### *Kinetik spezieller Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)*

Die Pharmakokinetik von Opicapon wurde bei älteren Probanden (im Alter zwischen 65 und 78 Jahren) nach wiederholter Gabe von 30 mg über 7 Tage untersucht. Im Vergleich zu einem jungen Kollektiv wurde in diesem älteren Kollektiv eine Zunahme sowohl der Rate als auch des Ausmasses der systemischen Exposition beobachtet. Die Hemmung der S-COMT-Aktivität war bei den älteren Probanden signifikant erhöht. Das Ausmass dieses Effekts wird nicht als klinisch relevant eingestuft.

### *Körpergewicht*

Im Bereich von 40 bis 100 kg besteht zwischen der Opicapon-Exposition und dem Körpergewicht kein Zusammenhang.

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Opicapon nicht direkt untersucht. Allerdings erfolgte für 50 mg Opicapon eine Auswertung der kinetischen Daten von Patienten, die in die beiden Phase-III-Studien eingeschlossen worden waren und eine GFR/1,73 m<sup>2</sup> von < 60 mL/min (d. h. eine mässig verminderte renale Eliminationskapazität) aufwiesen, wobei die gepoolten Daten zu BIA 9-1103 (dem Hauptmetaboliten von Opicapon) berücksichtigt wurden. Die BIA 9-1103-Plasmaspiegel waren bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung unbeeinflusst; insofern muss keine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit mässigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Die Pharmakokinetik von Opicapon wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mässiger chronischer Leberfunktionsstörung nach Einmalgabe von 50 mg untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Opicapon war bei Patienten mit mässiger chronischer Leberfunktionsstörung signifikant höher ( $C_{\max}$  = 1108 ng/mL versus 559 ng/mL bei gesunden Probanden;  $AUC_{0-t}$  = 3392 ng\* h/mL versus 1724 ng\* h/mL bei gesunden Probanden)..

Bei Patienten mit leichten (ChildPugh-Klasse A) und schweren Leberfunktionsstörungen (ChildPugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe «Dosierung/Anwendung»).

### **Präklinische Daten**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### *Reproduktionstoxizität*

Bei der Ratte zeigte Opicapon keine Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder auf die pränatale Entwicklung bei Expositionswerten, die dem 16- bis 17-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen. Opicapon war bei Ratten nicht teratogen bei Expositionswerten, die dem 31-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen. Bei trächtigen Kaninchen wurde Opicapon mit systemischen Spitzenexpositionen nahe oder unterhalb des therapeutischen Bereichs weniger gut vertragen. Auch wenn die embryofetale



Entwicklung beim Kaninchen nicht negativ beeinflusst wurde, gilt die Studie nicht als prädiktiv für die Risikobewertung beim Menschen. Bei Untersuchungen zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten wurden in der F0-Generation keine Nebenwirkungen festgestellt, wenn eine 31-fach höhere Exposition als beim Menschen als Sicherheitsmarge verwendet wurde.

### **Sonstige Hinweise**

#### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

#### *Besondere Lagerungshinweise*

Nicht oberhalb 30°C lagern und ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **Zulassungsnummer**

66547 (Swissmedic)

### **Packungen**

Ongentys 50 mg: 10, 30 oder 90 Hartkapseln in Blisterpackung (B)

### **Zulassungsinhaberin**

Bial SA, Nyon

### **Herstellerin**

BIAL – Portela & C<sup>a</sup>, S.A., 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal.

### **Stand der Information**

Dezember 2024