

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 (ChildPugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Die Einnahme von Ongentys wird daher für Patienten mit Leberfunktionstörungen (ChildPugh-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. Opicapone 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

Opicapone 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 Opicapone wird eine sorgfältige Überwachung von Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, empfohlen.

Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer)

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Opicapone 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 Opicapone 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 Opicapone 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 Opicapone (10 mcg/mL) auf.

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

Opicapone und/oder BIA 9-1103 hemmen *in vitro* OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 und BSEP. Unter Berücksichtigung der in klinischen Studien nachgewiesenen freien Plasmafraktionen von Opicapone 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.

Opicapone 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 Opicapone im Steady State keinen Einfluss auf die systemische Exposition von Repaglinid hatten.

Warfarin

Nach gleichzeitiger Verabreichung mehrerer Dosen von 50 mg Opicapone 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 Opicapone wurde ein Rückgang der AUC von 13,7 % bzw. 14,8 % bei Warfarin S bzw. R festgestellt.

Einfluss anderer Substanzen auf Opicapone

In-vitro-Daten

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Opicapone 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 Opicapone und BIA 9-1103 wurden nicht untersucht.

In-vivo-Daten

Chinidin

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte sich eine Abnahme der systemischen Opicapone-Exposition um 37 % ($AUC_{0-tlast}$), wenn eine Einzeldosis 50 mg Opicapone 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 Opicapone anzuwenden, da deren gleichzeitige Gabe vermieden werden sollte.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapone 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 Opicapone / 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

Opicapone in Kombination mit Levodopa kann grossen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Zusammen mit Levodopa kann Opicapone 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) Opicapone 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, Hypertriglyceridämie

Psychiatrische Störungen

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

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

Nervensystem

Sehr häufig: Dyskinesie (17.7%)

Häufig: Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz

Gelegentlich: Dysgeusie, Hyperkinesie, Synkope

Augen

Gelegentlich: Tropisches Auge

Ohr und Innenohr

Gelegentlich: Ohrkongestion

Herz

Gelegentlich: Palpitationen

Es wurden häufig ischämische Herzerkrankungen beobachtet, wenn andere Substanzen mit dem gleichen Wirkmechanismus wie Opicapone (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: Muskelpasmen

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.

Überdosierung

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

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: N04BX04

Wirkmechanismus

Opicapone 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 Opicapone die Levodopa-Plasmaspiegel und verbessert dadurch das klinische Ansprechen auf Levodopa.

Pharmakodynamik

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

Im Steady State bewirkte Opicapone 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 Opicapone-Dosis.

Klinische Wirksamkeit

Der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Opicapone erfolgte in zwei doppelblindeten, 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 Opicapone oder Placebo behandelt. In Studie 1 wurden 122 Patienten mit Opicapone 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 Opicapone durch die

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

Während der Doppelblindphase zeigte Opicapone 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 Tagebucheintragungen 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 Opicapone 50 mg und Entacapon betrug 24,8 Minuten, und eine Nichtunterlegenheit von Opicapone 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
<u>Studie 1</u>				
Veränderung der OFF-Zeit				
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^a

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
OPC 25 mg
OPC 50 mg
OPC 25 mg – Placebo
OPC 50 mg – Placebo
Veränderung der gesamten ON-Zeit ohne belastende Dyskinesien^a
Placebo
OPC 25 mg
OPC 50 mg
OPC 25 mg – Placebo
OPC 50 mg – Placebo

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

^a ON-Zeit ohne belastende Dyskinesien = ON-Zeit mit nicht belastenden Dyskinesien + ON-Zeit ohne Dyskinesien

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

Art des Ansprechens	Placebo (N=121)	Entacapon (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
<u>Studie 1</u>					
OFF-ZeitReduktion					
Responder, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Unterschied gegenüber Placebo					
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)
<u>Studie 2</u>					
OFF-Zeit-Reduktion					
Responder, n (%)	65 (47,8)	NZ	NZ	74 (59,2)	89 (59,3)
Unterschied gegenüber Placebo					
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 = Opicapone

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 Opicapone 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 Opicapone 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 Opicapone-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 Opicapone-Dosis reduziert werden. Bei anderen unerwünschten Ereignissen konnten die Levodopa- und/oder die Opicapone-Dosis angepasst werden.

Pharmakokinetik

Absorption

Die Ergebnisse zur Pharmakokinetik zeigten, dass Opicapone 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 Opicapone

Distribution

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

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

Metabolismus

Sulfatierung von Opicapone 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}C -Opicapone 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 Opicapone (welcher sich in vorklinischen Studien als aktiv erwiesen hatte) ist im menschlichen Plasma ein Nebenmetabolit und machte weniger als 10 % der systemischen Gesamtexposition gegenüber Opicapone aus.

Elimination

Bei gesunden Probanden betrug die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Opicapone nach wiederholter einmal täglicher Gabe von bis zu 50 mg Opicapone 0,7 Stunden bis 3,2 Stunden. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Gabe von Opicapone 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 Opicapone nach oraler Gabe 22 L/h, mit einer interindividuellen Variabilität von 45 %.

Nach oraler Einmalgabe von ^{14}C -Opicapone waren die Fäzes der Hauptausscheidungsweg von Opicapone 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 Opicapone, 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 Opicapone und seine Metaboliten hauptsächlich über die Fäzes ausgeschieden werden.

Linearität/Nicht-Linearität

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

Kinetik spezieller Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Opicapone 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 Opicapone-Exposition und dem Körpergewicht kein Zusammenhang.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung wurde die Pharmakokinetik von Opicapone nicht direkt untersucht. Allerdings erfolgte für 50 mg Opicapone eine Auswertung der kinetischen Daten von Patienten, die in die beiden Phase-III-Studien eingeschlossen worden waren und eine GFR/1,73 m² von < 60 mL/min (d. h. eine mässig verminderte renale Eliminationskapazität) aufwiesen, wobei die gepoolten Daten zu BIA 9-1103 (dem Hauptmetaboliten von Opicapone) 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 Opicapone wurde bei gesunden Probanden und Patienten mit mässiger chronischer Leberfunktionsstörung nach Einmalgabe von 50 mg untersucht. Die Bioverfügbarkeit von Opicapone war bei Patienten mit mässiger chronischer Leberfunktionsstörung signifikant höher ($C_{max} = 1108 \text{ ng/mL}$ versus 559 ng/mL bei gesunden Probanden; $AUC_{0-t} = 3392 \text{ ng* h/mL}$ 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 Opicapone 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. Opicapone war bei Ratten nicht teratogene bei Expositionswerten, die dem 31-Fachen der Exposition beim Menschen entsprachen. Bei trächtigen Kaninchen wurde Opicapone 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^a, S.A., 4745-457 S. Mamede do Coronado, Portugal.

Stand der Information

Dezember 2024