

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ongentys 25 mg Hartkapseln
Ongentys 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNGOngentys 25 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 25 mg Opicapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 171,9 mg Lactose (als Monohydrat).

Ongentys 50 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Opicapon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Hartkapsel enthält 148,2 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Ongentys 25 mg Hartkapseln

Etwa 19 mm lange, hellblaue Kapseln der Größe 1 mit dem Aufdruck „OPC 25“ auf dem Oberteil und dem Aufdruck „Bial“ auf dem Unterteil.

Ongentys 50 mg Hartkapseln

Etwa 19 mm lange, dunkelblaue Kapseln der Größe 1 mit dem Aufdruck „OPC 50“ auf dem Oberteil und dem Aufdruck „Bial“ auf dem Unterteil.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg Opicapon.

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

Dosisanpassungen der bestehenden Parkinsontherapie

Ongentys ist als Zusatztherapie zur Behandlung mit Levodopa anzuwenden und verstärkt die Wirkungen von Levodopa. Daher ist in den ersten Tagen bis ersten Wochen nach Beginn der Behandlung mit Opicapon entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosis notwendig, indem das Dosierungsintervall verlängert und/oder die Levodopamenge pro Dosis reduziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten im Alter von ≥ 85 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 Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse A) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Bei Patienten mit mäßigen Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse B) sind die klinischen Erfahrungen begrenzt. Bei diesen Patienten ist mit Vorsicht vorzugehen, und eine Dosisanpassung kann erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Daher wird Opicapon bei diesen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

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.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Phäochromozytom, Paragangliom oder andere Katecholamin-sezernierende Neubildungen.

Malignes neuroleptisches Syndrom und/oder atraumatische Rhabdomyolyse in der Anamnese.

Gleichzeitige Anwendung mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-A- und MAO-B-Hemmern) (z. B. Phenelzin, Tranylcypromin und Moclobemid) mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungDosisanpassungen 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 dopaminergischer Nebenwirkungen (z. B. Dyskinesien, Halluzinationen, Übelkeit, Erbrechen und ortho-

statische 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 Abschnitt 4.2).

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

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.

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.

Sonstige Bestandteile

Ongentys enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenMonoaminoxidase-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 und Moclobemid), mit Ausnahme der bei Morbus Parkinson angewendeten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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.

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

Durch COMT metabolisierte Arzneimittel

Opicapon kann die Metabolisierung von Arzneimitteln, die eine Katecholgruppe enthalten und durch COMT metabolisiert werden, wie z. B. Rimiterol, Isoprenalol, 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.

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.

Chinidin

In einer Studie an gesunden Probanden zeigte sich eine Abnahme der systemischen Opicapon-Exposition um 37% ($AUC_{0-t_{last}}$), 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 Notwen-

digkeit besteht, Chinidin zusammen mit Opicapon anzuwenden, da deren gleichzeitige Gabe vermieden werden sollte.

CYP2C8- und OATP1B1-Substrate

Opicapon ist *in vitro* ein schwacher Inhibitor von CYP2C8 und OATP1B1, während Repaglinid ein sensitives CYP2C8- und OATP1B1-Substrat ist. In einer Studie an gesunden Probanden zeigten sich keine Veränderungen der Repaglinid-Exposition, wenn Repaglinid nach wiederholter einmal täglicher Gabe von Opicapon 50 mg gegeben wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Opicapon bei Schwangeren vor. Opicapon war bei Ratten plazentagängig. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Ongentys während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Die Opicapon-Spiegel in der Milch laktierender Ratten entsprachen denjenigen im Plasma. 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.

Fertilität

Die Auswirkungen von Opicapon auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Opicapon weisen auf keine schädlichen Wirkungen im Hinblick auf die Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Nervensystems. Dyskinesie war die am häufigsten berichtete unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Wirkung (17,7%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der untenstehenden Tabelle (Tabelle 1) sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgelistet.

Tabelle 1 – Häufigkeit von Nebenwirkungen (MedDRA) in placebokontrollierten Phase-3-Studien

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Verminderter Appetit, Hypertriglyzeridämie
Psychiatrische Erkrankungen		Abnorme Träume, Halluzination, optische Halluzination, Schlaflosigkeit	Angst, Depression, akustische Halluzination, Albtraum, Schlafstörung
Erkrankungen des Nervensystems	Dyskinesie	Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Somnolenz	Dysgeusie, Hyperkinesie, Synkope
Augenerkrankungen			Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Ohrkongestion
Herzerkrankungen			Palpitationen
Gefäßerkrankungen		Orthostatische Hypotonie	Hypertonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen	Aufgetriebener Bauch, Bauchschmerzen, Schmerzen im Oberbauch, Dyspepsie
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Muskelspasmen	Muskelzuckungen, muskuloskeletale Steifigkeit, Myalgie, Schmerz in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Chromurie, Nykturie
Untersuchungen		Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	Vermindertes Körpergewicht

Die Häufigkeitsangaben sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, andere dopaminerge Mittel, 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.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 50 mg Opicapon 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 und Sicherheit

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 5 mg Opicapon und 122 Patienten mit 200 mg Entacapon (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 2), 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 3) 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 Opicapon 50 mg und Entacapon betrug $-24,8$ Minuten, und eine Nichtunterlegenheit von Opicapon 50 mg gegenüber Entacapon wurde nachgewiesen (95%-Konfidenzintervall: $-61,4 - 11,8$).

Siehe Tabellen 2 und 3 auf Seite 4.

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 dopaminergere 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.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ongentys eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Morbus Parkinson mit motorischen Fluktuationen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Opicapon weist eine geringe Resorptionsquote (etwa 20%) auf. 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.

Verteilung

Über den Opicapon-Konzentrationsbereich von 0,3 bis 30 mcg/ml *in vitro* durchgeführte Studien zeigten, dass die Bindung von ^{14}C -Opicapon an menschliche Plasmaproteine hoch (99,9%) und konzentrationsunabhängig ist. Die Bindung von ^{14}C -Opicapon 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 Opicapon und Opicapsulfat, 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%.

Biotransformation

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

Die mengenmäßig größten Peaks im Plasma nach Einmalgabe von 100 mg ^{14}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.

Tabelle 2 – Veränderung der absoluten OFF-Zeit und ON-Zeit (Minuten) von Baseline bis zum Endpunkt

Behandlung	N	LS-Mittelwert	95%-KI	p-Wert
Studie 1				
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				
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^a				
Placebo	136	37,9	-	-
OPC 25 mg	125	79,7	-	-
OPC 50 mg	150	77,6	-	-
OPC 25 mg – Placebo	-	41,8	0,7, 82,9	0,0839
OPC 50 mg – Placebo	-	39,7	0,5, 78,8	0,0852

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

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

Tabelle 3 – OFF-Zeit-Responderraten am Endpunkt

Art des Ansprechens	Placebo (N = 121)	Entacapon (N = 122)	OPC 5 mg (N = 122)	OPC 25 mg (N = 119)	OPC 50 mg (N = 115)
Studie 1					
OFF-Zeit-Reduktion					
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)
Studie 2					
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 = Opicapon

Hinweis: Als Responder war ein Studienteilnehmer definiert, der von Baseline bis zum Endpunkt eine Reduktion der absoluten OFF-Zeit um mindestens 1 Stunde (OFF-Zeit-Responder) aufwies.

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.

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.

In einer *in vitro* durchgeführten Studie zeigte sich, dass Opicapon die CYP2C8-Aktivität hemmt. Eine Studie mit Einmalgabe von Opicapon 25 mg ergab einen Anstieg der Rate, nicht aber des Ausmaßes der Exposition gegenüber Repaglinid (einem CYP2C8-Substrat) um durchschnittlich 30 %, wenn die beiden Wirkstoffe gleichzeitig angewendet wurden. Eine zweite durchgeführte Studie zeigte, dass Opicapon 50 mg unter Steady-state-Bedingungen keinen Einfluss auf die systemische Repaglinid-Exposition hatte.

Opicapon verminderte die CYP2C9-Aktivität durch einen Inhibitionsmechanismus vom kompetitiven/Mischtyp. Allerdings ergaben mit Warfarin durchgeführte klinische Wechselwirkungsstudien keine Wirkung von Opicapon auf die Pharmakodynamik von Warfarin, ein Substrat von CYP2C9.

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 ¹⁴C-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.

Transporter**Einfluss von Transportern auf Opicapon**

In vitro durchgeführten Studien zufolge wird Opicapon von OATP1B3, jedoch nicht von OATP1B1 transportiert; zudem ist es ein Substrat für die Efflux-Transporter P-gp und BCRP. BIA 9-1103, sein Hauptmetabolit, wurde von OATP1B1 und OATP1B3 transportiert; ferner ist BIA 9-1103 ein Substrat für den Efflux-Transporter BCRP, jedoch kein Substrat für den Efflux-Transporter P-gp/MDR1.

Einfluss von Opicapon auf Transporter

In klinisch relevanten Konzentrationen ist *in vitro* und *in vivo* durchgeführten Studien zufolge nicht damit zu rechnen, dass Opicapon die Transporter OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 und MATE2-K hemmt.

Ältere Patienten (≥ 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.

Leberfunktionsstörung

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, und es wurden keine Sicherheitsprobleme beobachtet. Da Opicapon jedoch zusätzlich zu einer Levodopa-Therapie gegeben werden soll, können aufgrund einer potenziell erhöhten dopaminergen Response auf Levodopa und der entsprechenden Verträglichkeit Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

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 m² 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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.

Bei der Ratte zeigte Opicapon keine Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder auf die pränatale Entwicklung bei Expositionswerten, die dem 22-Fachen der Exposition bei humantherapeutischer Anwendung 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Kapselinhalt

Lactose-Monohydrat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Kapselhülle

Gelatine
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Erythrosin (E 127)
Titandioxid (E 171)

Drucktinte

Ongentys 25 mg Hartkapseln
Schellack
Propylenglycol
Ammoniak-Lösung, konzentriert
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Ongentys 50 mg Hartkapseln

Schellack
Titandioxid (E 171)
Propylenglycol
Ammoniak-Lösung, konzentriert
Simeticon

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

HDPE-Flaschen: 3 Jahre
Blisterpackungen: 5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

HDPE-Flaschen: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des BehältnissesOngentys 25 mg Hartkapseln

Flaschen aus weißem Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit 10 oder 30 Kapseln.

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen mit 10 oder 30 Kapseln.

Ongentys 50 mg Hartkapseln

Flaschen aus weißem Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss aus Polypropylen (PP) mit 10, 30 oder 90 Kapseln.

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen mit 10, 30 oder 90 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bial – Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
Tel.: + 351 22 986 61 00
Fax: + 351 22 986 61 90
E-Mail: info@bial.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1066/001-010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Juni 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
18 Februar 2021

10. STAND DER INFORMATION

März 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Bial