

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ongentys 25 mg capsule rigide
Ongentys 50 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ongentys 25 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 25 mg di opicapone.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 171,9 mg di lattosio (come monoidrato).

Ongentys 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di opicapone.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula rigida contiene 148,2 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula)

Ongentys 25 mg capsule rigide

Capsule di colore azzurro, misura 1, di circa 19 mm, con impresse le scritte "OPC 25" sulla parte superiore e "Bial" sulla parte inferiore della capsula.

Ongentys 50 mg capsule rigide

Capsule di colore blu scuro, misura 1, di circa 19 mm, con impresse le scritte "OPC 50" sulla parte superiore e "Bial" sulla parte inferiore della capsula.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ongentys è indicato come terapia aggiuntiva alle associazioni di levodopa/inibitori della DOPA decarbossilasi (*DOPA decarboxylase inhibitors*, DDCI) in pazienti adulti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose che non sono stabilizzate con queste associazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 50 mg di opicapone.

Ongentys deve essere assunto una volta al giorno prima di andare a dormire, almeno un'ora prima o un'ora dopo le associazioni a base di levodopa.

Aggiustamento della dose della terapia antiparkinson

Ongentys deve essere somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa e potenzia gli effetti della levodopa. Per tale ragione, spesso è necessario aggiustare la dose della levodopa allungando gli intervalli di dosaggio e/o riducendo la quantità di levodopa per dose nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con opicapone in base alle condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafo 4.4).

Dimenticanza di una dose

Se si dimentica una dose, la dose successiva deve essere assunta all'ora prevista. Il paziente non deve assumere una dose extra per compensare la dimenticanza della dose.

Popolazioni particolari

Anziani

Nei pazienti anziani non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Usare con cautela nei pazienti di età ≥ 85 anni, perché l'esperienza in questa fascia d'età è limitata.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose, perché opicapone non è escreto per via renale (vedere paragrafo 5.2)

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh classe A) non è necessario alcun aggiustamento della dose.

L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) è limitata. In questi pazienti è richiesta cautela e può essere necessario aggiustare la dose (vedere paragrafo 5.2).

Non vi è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C), quindi opicapone non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Ongentys nella popolazione pediatrica con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule devono essere deglutite intere, con un po' d'acqua.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Feocromocitoma, paraganglioma o altre neoplasie secernenti catecolamine.

Anamnesi positiva per la sindrome neurolettica maligna e/o la rabdomiolisi non traumatica.

Uso concomitante di inibitori delle monoaminossidasi (MAO-A e MAO-B) (ad es. fenelzina, tranilcipromina e moclobemide), salvo quelli destinati al trattamento della malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Aggiustamenti della dose della terapia antiparkinson

Ongentys deve essere somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa. Le precauzioni valide per il trattamento con levodopa devono quindi essere tenute in considerazione anche per Ongentys. Opicapone potenzia gli effetti della levodopa. Per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche correlate alla levodopa (ad es. discinesia, allucinazioni, nausea, vomito e ipotensione ortostatica), è spesso necessario aggiustare la dose giornaliera di levodopa prolungando gli intervalli di somministrazione e/o riducendo la dose di levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con Ongentys, in base alle condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Se la somministrazione di Ongentys viene interrotta, è necessario aggiustare la dose degli altri medicinali antiparkinson, in particolare della levodopa, al fine di avere un sufficiente livello di controllo dei sintomi.

Disturbi psichiatrici

I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere consapevoli del fatto che nei pazienti trattati con agonisti della dopamina e/o altri medicinali dopaminergici possono manifestarsi disturbi del controllo degli impulsi, tra cui gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e compulsiva. I pazienti devono essere monitorati regolarmente in merito allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi; qualora questi sintomi si presentino, si raccomanda di rivalutare il trattamento.

Altro

Negli studi condotti con inibitori nitrocatecolici della catecol-*O*-metiltransferasi (COMT) sono stati segnalati aumenti degli enzimi epatici. Per i pazienti che manifestano anoressia, astenia e calo ponderale progressivi in un lasso di tempo relativamente breve deve essere presa in considerazione una valutazione medica generale comprendente la funzione epatica.

Eccipienti

Ongentys contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da carenza totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Ongentys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Inibitori delle monoamino ossidasi (MAO)

L'associazione di opicapone con inibitori delle MAO può determinare un'inibizione della maggior parte delle vie metaboliche delle catecolamine. Pertanto, l'uso concomitante di opicapone e inibitori delle MAO (ad es. fenelzina, tranilcipromina e moclobemide), salvo quelli destinati al trattamento della malattia di Parkinson, è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

È consentito l'uso concomitante di opicapone e inibitori delle MAO per il trattamento della malattia di Parkinson, ad es. rasagilina (fino a 1 mg/die) e selegilina (fino a 10 mg/die come formulazione orale o 1,25 mg/die come formulazione ad assorbimento buccale).

Non vi è esperienza in merito all'uso concomitante di opicapone con safinamide, un inibitore delle MAO-B. L'uso concomitante di queste sostanze deve quindi essere valutato con la dovuta cautela.

Medicinali metabolizzati tramite COMT

Opicapone può interferire con il metabolismo di medicinali contenenti un gruppo catecolico metabolizzati tramite COMT, ad es. rimeterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dopexamina o dobutamina, con conseguente potenziamento degli effetti di questi medicinali. Quando si utilizza opicapone si consiglia un attento monitoraggio dei pazienti trattati con questi medicinali.

Antidepressivi triciclici e inibitori della ricaptazione della noradrenalina

L'esperienza con opicapone quando usato congiuntamente con antidepressivi triciclici e inibitori della ricaptazione della noradrenalina (ad es. venlafaxina, maprotilina e desipramina) è limitata. L'uso concomitante di queste sostanze deve quindi essere valutato con la dovuta cautela.

Chinidina

Uno studio condotto in volontari sani ha mostrato che quando una dose singola di 50 mg di opicapone veniva co-somministrata (entro 1 ora) con una dose singola di chinidina (600 mg), l'esposizione sistemica di opicapone diminuiva del 37% ($AUC_{0-t_{last}}$). Pertanto, la co-somministrazione di chinidina con opicapone deve essere valutata attentamente in quanto dovrebbe essere evitata.

Substrati di CYP2C8 e OATP1B1

Opicapone è un inibitore debole *in vitro* di CYP2C8 e OATP1B1, mentre repaglinide è un substrato sensibile di CYP2C8 e OATP1B1. Uno studio condotto in soggetti sani ha mostrato che non sussistevano cambiamenti nell'esposizione a repaglinide quando veniva somministrato in seguito a una somministrazione di dosi giornaliere multiple di opicapone 50 mg.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di opicapone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Opicapone ha attraversato la placenta nel ratto. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Ongentys non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

I livelli di opicapone nel latte di ratti in allattamento erano equivalenti a quelli nel plasma. Non è noto se opicapone o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ongentys.

Fertilità

Gli effetti di opicapone sulla fertilità umana non sono stati studiati. Gli studi sugli animali con opicapone non indicano effetti dannosi sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Opicapone in associazione con levodopa può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Insieme a levodopa, opicapone può causare capogiro, ortostatismo sintomatico e sonnolenza. Occorre quindi cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate più comunemente sono state patologie del sistema nervoso. La reazione avversa emergente dal trattamento segnalata più frequentemente è stata la discinesia (17,7%).

Tabella delle reazioni avverse

Tutte le reazioni avverse sono riportate nella tabella seguente (Tabella 1) in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza.

Le categorie di frequenza sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 – Frequenza delle reazioni avverse (MedDRA) negli studi di fase 3 controllati verso placebo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Appetito ridotto, ipertrigliceridemia
Disturbi psichiatrici		Sogni anormali, allucinazione, allucinazione visiva, insonnia	Ansia, depressione, allucinazione uditiva, incubo, disturbo del sonno
Patologie del sistema nervoso	Discinesia	Capogiro, cefalea, sonnolenza	Disgeusia, ipercinesia, sincope
Patologie dell'occhio			Occhio secco
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Congestione auricolare
Patologie cardiache			Palpitazioni
Patologie vascolari		Ipotensione ortostatica	Ipertensione, ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea
Patologie gastrointestinali		Stipsi, bocca secca, nausea, vomito	Distensione addominale, dolore addominale, dolore addominale superiore, dispepsia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari	Contrazione muscolare, rigidità muscoloscheletrica, mialgia, dolore a un arto
Patologie renali e urinarie			Cromaturia, nicturia
Esami diagnostici		Creatinfosfochinasi ematica aumentata	Peso diminuito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è noto alcun antidoto specifico. Deve essere avviato un adeguato trattamento sintomatico e di supporto. Deve essere valutata la rimozione di opicapone tramite lavaggio gastrico e/o inattivazione tramite somministrazione di carbone vegetale attivo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-parkinson, altri agenti dopaminergici, codice ATC: N04BX04

Meccanismo d'azione

Opicapone è un inibitore periferico, selettivo e reversibile della catecol-*O*-metiltransferasi (COMT) dotato di un'alta affinità di legame (sub-picomolare), che determina una bassa costante di dissociazione del complesso e una lunga durata d'azione (> 24 ore) *in vivo*.

In presenza di un inibitore della DOPA decarbossilasi (*DOPA decarboxylase inhibitor*, DDCI), la COMT diventa l'enzima principale di metabolizzazione della levodopa e ne catalizza la conversione a 3-*O*-metildopa (3-OMD) a livello cerebrale e periferico. Nei pazienti che assumono levodopa e un DDCI periferico come carbidopa o benserazide, opicapone aumenta i livelli plasmatici di levodopa e migliora quindi la risposta clinica alla levodopa.

Effetti farmacodinamici

Opicapone ha mostrato un'inibizione marcata (> 90%) e prolungata (> 24 ore) della COMT in soggetti sani dopo somministrazione di 50 mg di opicapone.

Allo stato stazionario, 50 mg di opicapone hanno aumentato in misura significativa l'esposizione sistemica alla levodopa di circa 2 volte rispetto al placebo dopo una singola somministrazione orale di 100/25 mg di levodopa/carbidopa o di 100/25 mg di levodopa/benserazide 12 h dopo la dose di opicapone.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di opicapone sono state dimostrate in due studi di fase 3 in doppio cieco, controllati verso placebo e con controllo attivo (solo lo Studio 1), condotti in 1.027 pazienti adulti randomizzati con malattia di Parkinson trattati con levodopa/DDCI (da soli o in associazione con altri medicinali antiparkinson) con fluttuazioni motorie di fine dose per un massimo di 15 settimane. Allo screening, l'età media era simile in tutti i gruppi di trattamento di entrambi gli studi ed era compresa tra 61,5 e 65,3 anni. I pazienti presentavano un grado di gravità della malattia da 1 a 3 (Hoehn e Yahr modificato) in fase ON, erano trattati con 3-8 dosi giornaliere di levodopa/DDCI e presentavano una media giornaliera di fasi OFF di almeno 1,5 ore. In entrambi gli studi, 783 pazienti sono stati trattati con 25 mg o 50 mg di opicapone o placebo. Nello Studio 1, 122 pazienti sono stati trattati con 5 mg di opicapone e 122 pazienti sono stati trattati con 200 mg di entacapone (comparatore attivo). La maggior parte dei pazienti dei due studi principali è stata trattata con levodopa a rilascio immediato/DDCI. Sessanta pazienti degli studi combinati di fase 3 utilizzavano prevalentemente levodopa a rilascio controllato (cioè >50% delle loro formulazioni di levodopa/DDCI) e 48 di essi sono stati trattati unicamente con formulazioni di levodopa a rilascio controllato. Benché non vi siano evidenze che l'efficacia o la sicurezza di opicapone possa essere alterata dall'uso di associazioni a base di levodopa a rilascio controllato, l'esperienza con queste associazioni è limitata.

Opicapone ha mostrato un'efficacia clinica superiore al placebo durante il trattamento in doppio cieco, sia per la variabile primaria di efficacia utilizzata in entrambi gli studi principali, cioè la riduzione delle fasi OFF (Tabella 2), la percentuale di responder per le fasi OFF (cioè dei soggetti che hanno presentato una riduzione di almeno 1 ora delle fasi OFF dal basale all'endpoint) (Tabella 3), sia per la maggior parte degli endpoint secondari valutati in base al diario.

La riduzione media LS delle fasi OFF in assoluto dal basale all'endpoint nel gruppo entacapone è stata di -78,7 minuti. La differenza della variazione media LS delle fasi OFF tra entacapone e placebo nello Studio 1 è stata di -30,5 minuti. La differenza della variazione media LS delle fasi OFF tra opicapone 50 mg ed entacapone è stata di -24,8 minuti e la non inferiorità di opicapone 50 mg rispetto a entacapone è stata dimostrata (intervallo di confidenza al 95%: -61,4; 11,8).

Tabella 2 – Variazione delle fasi OFF e delle fasi ON in assoluto (minuti) dal basale all'endpoint

Trattamento	N	Media LS	IC 95%	Valore p
Studio 1				
Variazione delle fasi OFF				
Placebo	121	-48,3	--	--
OPC 5 mg	122	-77,6	--	--
OPC 25 mg	119	-73,2	--	--
OPC 50 mg	115	-103,6	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	-29,3	-65,5; 6,8	0,0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25,0	-61,5; 11,6	0,0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55,3	-92,0; -18,6	0,0016
Variazione delle fasi ON totali senza fastidiose discinesie^a				
Placebo	121	40,0	--	--
OPC 5 mg	122	75,6	--	--
OPC 25 mg	119	78,6	--	--
OPC 50 mg	115	100,8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35,6	-2,5; 73,7	0,0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38,6	0,2; 77,0	0,0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60,8	22,1; 99,6	0,0021
Studio 2				
Variazione delle fasi OFF				
Placebo	136	-54,6	--	--
OPC 25 mg	125	-93,2	--	--
OPC 50 mg	150	-107,0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38,5	-77,0; -0,1	0,0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52,4	-89,1; -15,7	0,0101
Variazione delle fasi ON totali senza fastidiose discinesie^a				
Placebo	136	37,9	--	--
OPC 25 mg	125	79,7	--	--
OPC 50 mg	150	77,6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41,8	0,7; 82,9	0,0839
OPC 50 mg – placebo	--	39,7	0,5; 78,8	0,0852

IC = intervallo di confidenza; media LS = media dei minimi quadrati (*least squares*); N = numero di valori non mancanti; OPC = opicapone.

a. Fasi ON senza fastidiose discinesie=Fasi ON con discinesie non fastidiose + fasi ON senza discinesie

Tabella 3 – Percentuali di responder in termini di fasi OFF all'endpoint

Tipo di risposta	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Studio 1					
Riduzione delle fasi OFF					
Responder, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Differenza rispetto al placebo					
Valore p	--	0,1845	0,2851	0,1176	0,0036
(IC 95%)	--	(-0,039; 0,209)	(-0,056; 0,193)	(-0,025; 0,229)	(0,065; 0,316)

Tipo di risposta	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Studio 2					
Riduzione delle fasi OFF					
Responder, n (%)	65 (47,8)	NA	NA	74 (59,2)	89 (59,3)
Differenza rispetto al placebo					
Valore p (IC 95%)	--	--	--	0,0506 (0,001; 0,242)	0,0470 (0,003; 0,232)

IC = intervallo di confidenza; N = numero totale di pazienti; n = numero di pazienti con informazioni disponibili; NA = non applicabile; OPC = opicapone

Nota: sono stati definiti responder i pazienti con riduzione di almeno 1 ora delle fasi OFF in assoluto (responder fasi OFF)

I risultati degli studi di estensione in aperto (*open-label*, OL) della durata di 1 anno in 862 pazienti che hanno proseguito il trattamento degli studi in doppio cieco (studio 1-OL e studio 2-OL) hanno dimostrato il mantenimento dell'effetto ottenuto nella fase in doppio cieco. Negli studi OL, tutti i pazienti hanno iniziato con una dose di 25 mg di opicapone nella prima settimana (7 giorni), indipendentemente dal trattamento ricevuto in precedenza nella fase in doppio cieco. In caso di controllo insufficiente delle fluttuazioni motorie di fine dose e se la tollerabilità lo consentiva, la dose di opicapone poteva essere aumentata a 50 mg. In presenza di eventi avversi dopaminergici inaccettabili, la dose di levodopa doveva essere aggiustata. Se ciò non era sufficiente per la gestione degli eventi avversi, la dose di opicapone poteva essere ridotta. In caso di altri eventi avversi, la dose di levodopa e/o opicapone poteva essere aggiustata.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con opicapone in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la malattia di Parkinson e le fluttuazioni motorie (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Opicapone presenta un basso assorbimento (~20%). I risultati farmacocinetici hanno evidenziato che opicapone è assorbito rapidamente, con un t_{max} compreso tra 1,0 h e 2,5 h dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg.

Distribuzione

Gli studi *in vitro* con concentrazioni di opicapone comprese tra 0,3 e 30 mcg/mL hanno mostrato che il legame di ^{14}C -opicapone alle proteine plasmatiche umane è elevato (99,9%) e indipendente dalla concentrazione. Il legame di ^{14}C -opicapone alle proteine plasmatiche non è stato influenzato dalla presenza di warfarin, diazepam, digossina e tolbutamide, e il legame di ^{14}C -warfarin, $2\text{-}^{14}C$ -diazepam, 3H -digossina e ^{14}C -tolbutamide non è stato influenzato dalla presenza di opicapone e opicapone solfato, il principale metabolita nell'uomo.

Dopo somministrazione orale, il volume di distribuzione apparente di opicapone a una dose di 50 mg è stato di 29 L, con una variabilità inter-soggetto del 36%.

Biotrasformazione

La solfatazione di opicapone sembra essere la principale via metabolica nell'uomo, che dà origine al metabolita inattivo opicapone solfato. Altre vie metaboliche comprendono la glucuronidazione, la metilazione e la riduzione.

I picchi plasmatici più elevati dopo una dose singola di 100 mg di ¹⁴C-opicapone corrispondono ai metaboliti BIA 9-1103 (solfato) e BIA 9-1104 (metilato), rispettivamente pari al 67,1% e 20,5% dell'AUC radioattiva. Nella maggior parte dei campioni di plasma prelevati durante uno studio clinico di bilancio di massa non sono stati riscontrati altri metaboliti in concentrazioni quantificabili.

Il metabolita ridotto di opicapone (dimostratosi attivo negli studi non clinici) è un metabolita secondario nel plasma umano, responsabile di meno del 10% dell'esposizione sistemica totale a opicapone.

In studi *in vitro* su microsomi epatici umani è stata osservata una modesta inibizione di CYP1A2 e CYP2B6. La riduzione dell'attività è stata osservata soprattutto alla massima concentrazione di opicapone (10 mcg/mL).

Uno studio *in vitro* ha mostrato che opicapone ha inibito l'attività di CYP2C8. Uno studio con dose singola di opicapone 25 mg ha mostrato un aumento medio del 30% della velocità, ma non del grado, di esposizione a repaglinide (un substrato di CYP2C8) quando i due medicinali venivano co-somministrati. Un secondo studio condotto ha mostrato che, allo stato stazionario, opicapone 50 mg non aveva effetto sull'esposizione sistemica a repaglinide.

Opicapone ha ridotto l'attività di CYP2C9 mediante un meccanismo d'inibizione competitivo/di tipo misto. Tuttavia, gli studi clinici di interazione condotti con warfarin non hanno evidenziato alcun effetto di opicapone sulla farmacodinamica di warfarin, un substrato di CYP2C9.

Eliminazione

In soggetti sani, l'emivita di eliminazione di opicapone ($t_{1/2}$) è stata compresa tra 0,7 h e 3,2 h dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg.

Dopo dosi orali multiple di opicapone una volta al giorno nell'intervallo di dosaggio compreso tra 5 e 50 mg, opicapone solfato ha presentato una lunga fase terminale con un'emivita di eliminazione compresa tra 94 h e 122 h e, come conseguenza di questa lunga emivita terminale di eliminazione, opicapone solfato ha presentato un'elevata percentuale di accumulo nel plasma, con valori prossimi a 6,6.

Dopo somministrazione orale, la clearance totale apparente di opicapone a una dose di 50 mg è stata di 22 L/h, con una variabilità inter-soggetto del 45%.

Dopo somministrazione di una dose orale di ¹⁴C-opicapone, la principale via di escrezione di opicapone e dei suoi metaboliti è stata quella fecale, responsabile di una percentuale compresa tra il 58,5% e il 76,8% della radioattività somministrata (media 67,2%). La parte rimanente di radioattività è stata escreta nelle urine (media 12,8%) e nell'aria espirata (media 15,9%). Nelle urine, il metabolita principale era il metabolita glucuronide di opicapone, mentre il medicinale immodificato e gli altri metaboliti erano in genere sotto il limite di quantificazione. Complessivamente si può concludere che il rene non è la via principale di escrezione. Si può quindi presumere che opicapone e i suoi metaboliti siano escreti principalmente con le feci.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a opicapone è aumentata in misura proporzionale alla dose dopo somministrazioni multiple di dosi giornaliere di opicapone fino a 50 mg.

Trasportatori

Effetto dei trasportatori su opicapone

Gli studi *in vitro* hanno evidenziato che opicapone non è trasportato da OATP1B1, ma è trasportato da OATP1B3, e l'efflusso è trasportato da P-gp e BCRP. BIA 9-1103, il metabolita principale, è trasportato da OATP1B1 e OATP1B3 e l'efflusso è trasportato da BCRP, ma non è un substrato del trasportatore di efflusso P-gp/MDR1.

Effetto di opicapone sui trasportatori

A concentrazioni clinicamente rilevanti, non ci si attende che opicapone inibisca i trasportatori OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 e MATE2-K, come suggerito dagli studi *in vitro* e *in vivo*.

Anziani (> 65 anni)

La farmacocinetica di opicapone è stata valutata in soggetti anziani (di età compresa tra 65 e 78 anni) dopo somministrazione di dosi multiple da 30 mg per 7 giorni. Nella popolazione anziana è stato osservato un aumento sia della velocità che del grado di esposizione sistemica rispetto alla popolazione giovane. L'inibizione dell'attività S-COMT era aumentata in misura significativa nei soggetti anziani. La magnitudine di tale effetto non è considerata clinicamente rilevante.

Peso

Non esiste alcuna correlazione tra l'esposizione a opicapone e un peso corporeo superiore all'intervallo di 40-100 kg.

Compromissione epatica

L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) è limitata. La farmacocinetica di opicapone è stata valutata in soggetti sani e in pazienti con compromissione epatica cronica moderata dopo somministrazione di una dose singola da 50 mg. La biodisponibilità di opicapone è stata significativamente maggiore nei pazienti con compromissione epatica cronica moderata e non sono stati osservati problemi di sicurezza. Tuttavia, poiché opicapone va utilizzato come terapia aggiuntiva a levodopa, possono essere presi in considerazione aggiustamenti della dose in base a un possibile aumento della risposta dopaminergica a levodopa e alla relativa tollerabilità. Non vi è esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh classe C) (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

La farmacocinetica di opicapone non è stata valutata direttamente in soggetti con compromissione renale cronica. Tuttavia, è stata condotta un'analisi con 50 mg di opicapone nei soggetti inclusi nei due studi di fase 3 con $GFR/1,73 m^2 < 60 mL/min$ (cioè capacità di eliminazione renale moderatamente ridotta), utilizzando i dati raggruppati su BIA 9-1103 (il metabolita principale di opicapone). I livelli plasmatici di BIA 9-1103 non sono stati influenzati nei pazienti con compromissione renale cronica e quindi non è necessario considerare un aggiustamento della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Nel ratto, opicapone non ha compromesso la fertilità maschile e femminile o lo sviluppo prenatale a livelli di esposizione 22 volte maggiori rispetto all'esposizione terapeutica nell'uomo. Nel coniglio in gravidanza, opicapone è stato meno tollerato e ha determinato livelli massimi di esposizione sistemica intorno o inferiori all'intervallo terapeutico. Benché lo sviluppo embriofetale non sia stato compromesso nel coniglio, lo studio non è considerato predittivo in termini di determinazione del rischio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Lattosio monoidrato
Sodio amido glicolato, tipo A
Amido di mais pregelatinizzato
Magnesio stearato

Involucro della capsula

Gelatina
Indigotina, carminio d'indaco (E 132)
Eritrosina (E 127)
Titanio diossido (E 171)

Inchiostro di stampa

Ongentys 25 mg capsule rigide
Gomma lacca
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca, concentrata
Indigotina, carminio d'indaco (E 132)

Ongentys 50 mg capsule rigide
Gomma lacca
Titanio diossido (E 171)
Glicole propilenico
Soluzione di ammoniaca, concentrata
Simeticone

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Flaconi in HDPE: 3 anni
Blister: 5 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Blister: conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flaconi in HDPE: tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ongentys 25 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene bianco ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino, contenenti 10 o 30 capsule.

Blister in OPA/Al/PVC//Al contenenti 10 o 30 capsule.

Ongentys 50 mg capsule rigide

Flaconi in polietilene bianco ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene (PP) a prova di bambino, contenenti 10, 30 o 90 capsule.

Blister in OPA/Al/PVC//Al contenenti 10, 30 o 90 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1066/001-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 giugno 2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portogallo

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).