

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ongentys 25 mg cápsulas duras
Ongentys 50 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ongentys 25 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 25 mg de opicapona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 171,9 mg de lactosa (como monohidrato).

Ongentys 50 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 50 mg de opicapona.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 148,2 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

Ongentys 25 mg cápsulas duras

Cápsulas de color azul claro, tamaño 1, de aproximadamente 19 mm, con la impresión “OPC 25” en la tapa y “Bial” en el cuerpo.

Ongentys 50 mg cápsulas duras

Cápsulas de color azul oscuro, tamaño 1, de aproximadamente 19 mm, con la impresión “OPC 50” en la tapa y “Bial” en el cuerpo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ongentys está indicado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es 50 mg de opicapona.

Ongentys se debe tomar una vez al día al acostarse, por lo menos una hora antes o después de las combinaciones de levodopa.

Ajustes de la dosis de la terapia antiparkinsoniana

Ongentys debe administrarse como adyuvante al tratamiento con levodopa y mejora los efectos de la levodopa. Por lo tanto, a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa, ampliando los intervalos de dosificación y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis, dentro de los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con opicapona, de acuerdo a la situación clínica del paciente (ver sección 4.4).

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe tomarse como estaba previsto. El paciente no debe tomar una dosis extra para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Se debe tener precaución en los pacientes ≥ 85 años debido a la limitada experiencia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que opicapona no se excreta por el riñón (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A).

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B). Se debe tener precaución en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), por lo tanto, no se recomienda opicapona en estos pacientes (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El uso de Ongentys en la población pediátrica para la indicación de enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras no es relevante.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Feocromocitoma, paraganglioma u otros tumores secretores de catecolaminas.

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno y/o rabdomiólisis no traumática.

Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO-A e IMAO-B) (p. ej. fenelzina, tranilcipromina y moclobemida) distintos de los usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ajustes de la dosis para la terapia antiparkinsoniana

Ongentys se debe administrar como adyuvante al tratamiento con levodopa. Por lo tanto, las precauciones válidas para el tratamiento con levodopa también se deben tener en cuenta para Ongentys. Opicapona aumenta los efectos de la levodopa. Para reducir las reacciones adversas dopaminérgicas relacionadas con la levodopa (p. ej. discinesia, alucinaciones, náuseas, vómitos e hipotensión ortostática), a menudo es necesario ajustar la dosis diaria de levodopa ampliando los intervalos de dosis y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis durante los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con Ongentys, de acuerdo con la situación clínica del paciente (ver sección 4.2).

Si se interrumpe el tratamiento con Ongentys es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente la levodopa, para lograr un nivel suficiente de control de los síntomas.

Desórdenes psiquiátricos

Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los trastornos del control de impulsos incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo, atracones y comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos. Los pacientes deben ser controlados regularmente para detectar la aparición de trastornos del control de los impulsos, recomendándose la revisión del tratamiento si se presentan estos síntomas.

Otros

Se notificaron aumentos en las enzimas hepáticas en los estudios con inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) tipo nitrocatecol. Para los pacientes que experimentan anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período relativamente corto de tiempo, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Excipientes

Ongentys contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

La combinación de opicapona e inhibidores de la MAO podría dar lugar a la inhibición de la mayoría de las vías responsables del metabolismo de las catecolaminas. Debido a esto, está contraindicado el uso concomitante de opicapona con inhibidores de la MAO (p. ej. fenelzina, tranilcipromina y moclobemida), distintos de los usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.3).

Está permitido el uso concomitante de opicapona e inhibidores de la MAO para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, p. ej. rasagilina (hasta 1 mg/ día) y selegilina (hasta 10 mg/ día en la formulación oral o 1,25 mg/ día en la formulación de absorción bucal).

No hay experiencia con opicapona cuando se utiliza de forma concomitante con el inhibidor de la MAO-B, safinamida. Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizarlos de forma conjunta.

Medicamentos metabolizados por la COMT

Opicapona puede interferir con el metabolismo de los medicamentos que contienen un grupo catecol y que son metabolizados por la COMT, p. ej. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina o dopexamina, potenciando el efecto de estos medicamentos. Se aconseja la

supervisión cuidadosa de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos cuando se utiliza opicapona.

Antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina

Existe una experiencia limitada con opicapona cuando se utiliza de forma concomitante con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de noradrenalina (p. ej. venlafaxina, maprotilina y desipramina). Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizarlos de forma conjunta.

Quinidina

Un estudio realizado en voluntarios sanos mostró que cuando se administraba de forma conjunta una dosis única de 50 mg de opicapona (en 1 hora) con una dosis única de quinidina (600 mg), la exposición sistémica de opicapona disminuía en un 37% ($AUC_{0-t_{last}}$). Por lo tanto, se debe prestar especial atención a los casos en que la quinidina necesite ser administrada junto con opicapona, ya que se debe evitar su administración conjunta.

Sustratos CYP2C8 y OATP1B1

Opicapona es un inhibidor débil *in vitro* del CYP2C8 y OATP1B1, mientras que la repaglinida es un sustrato de CYP2C8 y OATP1B1 sensible. Un estudio llevado a cabo en sujetos sanos mostró que no hubo cambios en la exposición de repaglinida cuando fue administrada después de múltiples administraciones de opicapona 50 mg una vez al día.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de opicapona en mujeres embarazadas. Opicapona atraviesa la placenta en ratas. Los estudios en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Ongentys durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los niveles de opicapona en la leche de ratas lactantes fueron equivalentes a los del plasma. Se desconoce si opicapona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/bebés. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ongentys.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de opicapona sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con opicapona no sugieren efectos perjudiciales respecto a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de opicapona en asociación con levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La administración conjunta de opicapona y levodopa puede provocar mareo, ortostatismo sintomático y somnolencia. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron los trastornos del sistema nervioso. La discinesia fue la reacción adversa al tratamiento notificada con mayor frecuencia (17,7%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla (Tabla 1), se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas.

Los grupos de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas (MedDRA) en los estudios Fase 3 controlados con placebo

Sistema de Clasificación de Órganos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales alucinación, alucinación visual, insomnio	Ansiedad, depresión, alucinación auditiva, pesadillas, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Discinesia	Mareo, cefalea, somnia	Disgeusia, hiperquinesia, síncope
Trastornos oculares			Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Congestión del oído
Trastornos cardiacos			Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento, boca seca, vómitos	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal superior, dispepsia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Espasmos musculares	Fasciculaciones musculares, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios			Cromaturia, nicturia
Exploraciones complementarias		Creatinfosfoquinasa aumentada en sangre	Pérdida de peso

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe un antídoto específico conocido. Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según corresponda. Se debe considerar la eliminación de opicapona mediante lavado y/ o inactivación gástrica con carbón activado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: medicamentos antiparkinsonianos, otros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX04

Mecanismo de acción

Opicapona es un inhibidor periférico, selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), dotado de una unión de alta afinidad (sub-picomolar), que se traduce en una tasa de disociación del complejo lenta y una duración de acción *in vivo* larga y constante (>24 horas).

En presencia de un inhibidor de la DOPA descarboxilasa (IDDC), la COMT se convierte en la principal enzima metabolizante de la levodopa, catalizando su conversión en 3-O-metildopa (3-OMD) en el cerebro y la periferia. En pacientes que toman levodopa y un IDDC periférico, como carbidopa o benserazida, la opicapona aumenta los niveles plasmáticos de levodopa, mejorando así la respuesta clínica a levodopa.

Efectos farmacodinámicos

Opicapona mostró una marcada inhibición de la COMT (>90%) y de larga duración (>24 horas) en sujetos sanos después de la administración de 50 mg de opicapona.

En estado estacionario, 50 mg de opicapona aumentó significativamente la tasa de exposición sistémica a levodopa aproximadamente 2 veces en comparación con el placebo después de una administración oral única de 100/25 mg de levodopa / carbidopa o 100/25 mg levodopa / benserazida administrados 12 h después de la dosis de opicapona.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de opicapona se ha demostrado en dos estudios de fase 3, doble ciego, controlados con placebo y fármaco activo (sólo estudio 1), de hasta 15 semanas, en 1.027 pacientes adultos aleatorizados con la enfermedad de Parkinson, tratados con levodopa/ IDDC (solo o en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos) y fluctuaciones motoras de final de dosis. En el cribado, la edad media fue similar en todos los grupos de tratamiento en ambos estudios, con un rango entre 61,5 y 65,3 años. Los pacientes con estadios de gravedad de la enfermedad del 1 al 3 (Escala modificada de Hoehn y Yahr) en ON, estaban tratados con 3 a 8 dosis diarias de levodopa/ IDDC y tenían un promedio diario de tiempo OFF de al menos 1,5 horas. En ambos estudios, 783 pacientes fueron tratados con 25 mg o 50 mg de opicapona o placebo. En el Estudio 1, 122 pacientes fueron tratados con 5 mg de opicapona y 122 pacientes fueron tratados con 200 mg de entacapona (fármaco activo). La mayoría de los pacientes tratados en ambos estudios pivotaes fueron tratados con levodopa/ IDDC de liberación inmediata. En el análisis conjunto de los estudios fase 3 hubo 60 pacientes que predominantemente utilizaron levodopa de liberación controlada (es decir, > 50 % de sus formulaciones levodopa/ IDDC), 48 de los cuales fueron tratados únicamente con formulaciones de levodopa de liberación controlada. Aunque no hay evidencia que tanto la eficacia o seguridad de opicapona se verían afectados por el uso de preparados de levodopa de liberación controlada, la experiencia con estas preparaciones es limitada.

Opicapona demostró una eficacia clínica superior al placebo, durante el tratamiento doble ciego, tanto para la variable de eficacia primaria utilizada en ambos estudios pivotaes, es decir, la reducción del tiempo OFF (Tabla 2), la proporción de respondedores respecto al tiempo OFF (es decir, un paciente

que tuvo una reducción en el tiempo OFF de al menos 1 hora desde el inicio hasta el final) (Tabla 3) y en la mayoría de criterios secundarios de valoración derivados de los diarios de los pacientes.

La reducción media LS en tiempo OFF absoluto desde el inicio hasta el final en el grupo de entacapona fue -78,7 minutos. La diferencia en el cambio de la media LS en tiempo OFF de entacapona frente a placebo en el Estudio 1 fue -30,5 minutos. La diferencia en el cambio de la media LS en tiempo OFF de opicapona 50 mg frente a entacapona fue -24,8 minutos y se demostró la no inferioridad de opicapona 50 mg frente a entacapona (intervalo de confianza del 95%: -61,4; 11,8).

Tabla 2 – Cambio en tiempo absoluto OFF y tiempo ON (minutos) desde el inicio hasta el final

Tratamiento	N	Media LS	95% IC	valor-p
Estudio 1				
Cambio en tiempo 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
Cambio en tiempo ON total sin discinesias molestas^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
Estudio 2				
Cambio en tiempo 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
Cambio en tiempo ON total sin discinesias molestas^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 = intervalo de confianza; media LS = media de los mínimos cuadrados; N = número de valores no perdidos; OPC = opicapona.

a. tiempo ON sin discinesias molestas=tiempo ON con discinesias no problemáticas + tiempo ON sin discinesias

Tabla 3 – Tasa de respondedores en tiempo OFF en el punto final

Tipo de respuesta	Placebo (N=121)	Entacapona (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Estudio 1					
Reducción tiempo OFF					
Respondedores, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Diferencia con placebo					
valor 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)
Estudio 2					

Tipo de respuesta	Placebo (N=121)	Entacapona (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Reducción tiempo OFF					
Respondedores, n (%)	65 (47,8)	NA	NA	74 (59,2)	89 (59,3)
Diferencia con placebo					
valor p	--	--	--	0,0506	0,0470
(IC 95%)				(0,001; 0,242)	(0,003; 0,232)

IC = intervalo de confianza; N = número total de pacientes; n = número de pacientes con valores disponibles;

NA = no procede; OPC = opicapona

Nota: Respondedor fue un paciente que tuvo una reducción de al menos 1 hora en el tiempo OFF absoluto (tiempo OFF respondedor)

Los resultados de los estudios de extensión abiertos (OL) de 1 año de duración en 862 pacientes que continuaron el tratamiento a partir de los estudios doble ciego (Estudio 1-OL y Estudio 2-OL) muestran que se mantenía el efecto logrado durante los períodos de estudio doble ciego (DB). En los estudios OL, todos los pacientes comenzaron con una dosis de 25 mg de opicapona durante la primera semana (7 días), independientemente de su tratamiento previo en el periodo doble ciego. Si las fluctuaciones motoras de final de dosis no estaban suficientemente controladas y la tolerabilidad lo permitía, la dosis de opicapona pudo aumentarse a 50 mg. Si se observaron efectos adversos dopaminérgicos inaceptables, la dosis de levodopa debía ser ajustada. Si no era suficiente para controlar los efectos adversos, la dosis de opicapona podría entonces reducirse. Para otros efectos adversos, la dosis de levodopa y/o opicapone pudo ajustarse.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con opicapona en todos los grupos de la población pediátrica con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Opicapona presenta una baja absorción (~ 20%). Los resultados farmacocinéticos mostraron que opicapona se absorbe rápidamente, con una t_{max} de 1,0 h a 2,5 h después de una administración multidosis una vez al día de hasta 50 mg de opicapona.

Distribución

Los estudios *in vitro* sobre el rango de concentración de opicapona 0,3 a 30 µg/ml mostraron que la unión de ^{14}C -opicapona a las proteínas plasmáticas humanas es alta (99,9%) e independiente de la concentración. La unión de ^{14}C -opicapona a las proteínas plasmáticas no se vio afectada por la presencia de warfarina, diazepam, digoxina y tolbutamida; y la unión de ^{14}C -warfarina, 2- ^{14}C -diazepam, 3H -digoxina y ^{14}C -tolbutamida no se vio afectada por la presencia de opicapona y opicapona sulfato, el principal metabolito humano.

Después de la administración oral, el volumen de distribución aparente de opicapona a una dosis de 50 mg fue de 29 l con una variabilidad entre sujetos del 36%.

Biotransformación

La sulfatación de opicapona parece ser la principal vía metabólica en los seres humanos, produciendo el metabolito inactivo sulfato de opicapona. Otras vías metabólicas incluyen la glucuronidación, la metilación y la reducción.

Los picos plasmáticos más abundantes después de una dosis única de 100 mg de ¹⁴C-opicapona son los metabolitos BIA 9-1103 (sulfato) y BIA 9-1104 (metilado), 67,1 y 20,5% del AUC radioactivo, respectivamente. Otros metabolitos no se encontraron en concentraciones cuantificables en la mayoría de las muestras de plasma recogidas durante un estudio clínico de balance de masas.

El metabolito reducido de opicapona (encontrado como activo en los estudios no clínicos) es un metabolito menor en el plasma humano y representó menos del 10% de la exposición sistémica total a opicapona.

En estudios *in vitro* en microsomas hepáticos humanos, se observó una inhibición menor del CYP1A2 y CYP2B6. Todas las reducciones de la actividad ocurrieron principalmente con la concentración más alta de opicapona (10 µg/ml).

Un estudio *in vitro* mostró que opicapona inhibió la actividad del CYP2C8. Un estudio de dosis única con opicapona 25 mg mostró un aumento promedio del 30% en la tasa de exposición, pero no en la extensión de la misma, a repaglinida (un sustrato de CYP2C8), cuando los dos fármacos se administraron conjuntamente. Un segundo estudio realizado mostró que, en estado estacionario, opicapona 50 mg no tuvo ningún efecto sobre la exposición sistémica a repaglinida.

Opicapona redujo la actividad del CYP2C9 mediante un tipo de inhibición competitivo/mixto. Sin embargo, estudios de interacción clínica con warfarina no mostraron efectos de opicapona sobre la farmacodinamia de warfarina, un sustrato del CYP2C9.

Eliminación

En sujetos sanos, la vida media de eliminación de opicapona ($t_{1/2}$) fue de 0,7 h a 3,2 h después de una administración de dosis múltiples una vez al día de hasta 50 mg de opicapona.

Después de varias dosis orales una vez al día de opicapona en el rango de dosis de 5 a 50 mg, el sulfato de opicapona presentó una fase terminal larga con valores de vida media de eliminación que van desde 94 h hasta 122 h y, como consecuencia de esta larga vida media de eliminación terminal, el sulfato de opicapona presentó un alto grado de acumulación en el plasma, con valores cercanos a 6,6.

Después de la administración oral, el aclaramiento corporal total aparente de opicapona a una dosis de 50 mg fue de 22 l/h, con una variabilidad interindividual del 45%.

Tras la administración de una dosis oral única de ¹⁴C-opicapona, las heces fueron la principal ruta de excreción de opicapona y sus metabolitos, representando del 58,5% al 76,8% de la radiactividad administrada (media 67,2%). El resto de la radiactividad se excretó en la orina (media 12,8%) y a través de aire espirado (media 15,9%). En la orina, el metabolito primario fue el metabolito glucurónico de opicapona, mientras que el fármaco original y otros metabolitos estuvieron generalmente por debajo del límite de cuantificación. En general, se puede concluir que el riñón no es la principal vía de excreción. Por lo tanto, se puede suponer que opicapona y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces.

Linealidad/No linealidad

La exposición a opicapona aumentó de manera proporcional a la dosis tras la administración de dosis múltiples una vez al día de hasta 50 mg de opicapona.

Transportadores

Efecto de los transportadores en la opicapona

Los estudios *in vitro* han demostrado que opicapona no es transportada por el OATP1B1, pero es transportada por el OATP1B3, y transportada por eflujo de gp-P y BCRP. Su principal metabolito, BIA 9-1103, fue transportado por el OATP1B1 y el OATP1B3 y transportado por eflujo del BCRP, pero no es un sustrato para el transportador de eflujo gp-P/MDR1.

Efecto de la opicapona en los transportadores

A concentraciones clínicamente relevantes, no se espera que opicapona inhiba los transportadores OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, gp-P/MDR1, BSEP, MATE1 y MATE2-K, como sugieren los estudios *in vitro* e *in vivo*.

Personas de edad avanzada (≥ 65 años)

Se evaluó la farmacocinética de opicapona en sujetos de edad avanzada (65-78 años) después de 7 días de administración de dosis múltiple de 30 mg. Se observó un aumento tanto en la tasa como en la extensión de la exposición sistémica para la población de edad avanzada en comparación con la población joven. La inhibición de la actividad de S-COMT estaba significativamente incrementada en los sujetos de edad avanzada. La magnitud de este efecto no se considera que sea de relevancia clínica.

Peso

No hay relación entre la exposición a opicapona y el peso corporal en el rango de 40-100 kg.

Insuficiencia hepática

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Se evaluó la farmacocinética de opicapona en sujetos sanos y en pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada tras la administración de una dosis única de 50 mg. La biodisponibilidad de opicapona fue significativamente mayor en los pacientes con insuficiencia hepática crónica moderada y no se observaron problemas de seguridad. Sin embargo, debido a que opicapona debe utilizarse como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa, se deben considerar ajustes de dosis en base a un potencial incremento de la respuesta dopaminérgica de levodopa y sus problemas de tolerabilidad asociados. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

No se evaluó la farmacocinética de opicapona directamente en sujetos con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, se realizó una evaluación con 50 mg opicapona y usando datos agrupados de BIA 9-1103 (metabolito principal de opicapona) en los sujetos incluidos en ambos estudios de fase 3 con TFG <60 mL/min/1,73 m² (es decir capacidad de eliminación renal moderadamente disminuida). Los niveles en plasma de BIA 9-1103 no se vieron afectados en los pacientes con insuficiencia renal crónica, y como tal, no es necesario considerar un ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

En ratas, opicapona no afectó a la fertilidad de machos y hembras o al desarrollo prenatal con niveles de exposición 22 veces la exposición terapéutica en humanos. En conejas preñadas, la opicapona no fue tan bien tolerada dando lugar a unos niveles de exposición sistémica máxima alrededor o por debajo del rango terapéutico. Aunque el desarrollo embrio-fetal no se vio negativamente afectado en los conejos, el estudio no se consideró predictivo para valorar el riesgo en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Lactosa monohidrato
Almidón glicolato sódico, Tipo A
Almidón de maíz pregelatinizado
Estearato de magnesio

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Índigo carmín en laca alumínica (E 132)
Eritrosina (E 127)
Dióxido de titanio (E 171)

Tinta de impresión

Ongentys 25 mg cápsulas duras
Shellac
Propilenglicol
Solución de amoníaco concentrada
Índigo carmín en laca alumínica (E 132)

Ongentys 50 mg cápsulas duras
Shellac
Dióxido de titanio (E 171)
Propilenglicol
Solución de amoníaco concentrada
Simeticona

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Frascos HDPE: 3 años.
Blísteres: 5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.

Blísteres: Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Frascos HDPE: Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ongentys 25 mg cápsulas duras

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con cierres de polipropileno (PP) a prueba de niños que contienen 10 o 30 cápsulas.

Blísteres OPA/Al/PCV//Al que contienen 10 o 30 cápsulas

Ongentys 50 mg cápsulas duras

Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) blancos con cierres de polipropileno (PP) a prueba de niños que contienen 10, 30 o 90 cápsulas.

Blísteres OPA/Al/PCV//Al que contienen 10, 30 o 90 cápsulas

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1066/001-010

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 24/junio/2016
Fecha de la última renovación:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.