

## Ongentys® gélules

### Composition

#### *Principes actifs*

Opicapone

#### *Excipients*

*Contenu des gélules* : lactose monohydraté (156.0 mg), carboxyméthylamidon sodique (type A ) (contient 0.714 mg de sodium), amidon pré-gélatinisé, stéarate de magnésium.

*Enveloppe des gélules* : gélatine, indigotine (E132), érythrosine (E127), dioxyde de titane (E171), gommes laques, propylène glycol, solution concentrée d'ammoniaque, siméthicone.

### Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Une gélule contient 50 mg d'opicapone comme principe actif.

#### *Apparence :*

Gélules à 50 mg : Gélules bleu foncé de taille 1 (environ 19 mm) sur lesquelles sont imprimées les mentions « OPC 50 » sur la tête et « Bial » sur le corps.

### Indications/Possibilités d'emploi

Ongentys est indiqué en association aux préparations à base de lévodopa/d'inhibiteurs de la DOPA décarboxylase (IDDC) comme traitement chez les patients adultes souffrant de la maladie de Parkinson et présentant des fluctuations motrices de fin de dose, non stabilisés sous ces associations.

### Posologie/Mode d'emploi

La dose recommandée d'opicapone est de 50 mg.

Ongentys doit être pris une fois par jour au coucher, au moins une heure avant ou après le traitement à base de lévodopa.

#### *Ajustements posologiques du traitement antiparkinsonien*

L'opicapone accroît les effets de la lévodopa. Il est donc souvent nécessaire d'ajuster la posologie de lévodopa au cours des jours ou semaines suivant l'instauration du traitement par opicapone (voir « Mises en garde et précautions »).

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

### *Patients présentant des troubles de la fonction hépatique*

La biodisponibilité de l'opicapone a été significativement plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique modérée (voir « Pharmacocinétique »).

Il n'existe aucune expérience clinique chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (classe de Child-Pugh A) et chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe de Child-Pugh C).

Ongentys n'est donc pas recommandé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou de cirrhose hépatique (classes de Child-Pugh A, B, C).

### *Patients présentant des troubles de la fonction rénale*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants rénaux étant donné que l'opicapone n'est pas éliminé par voie rénale (voir « Pharmacocinétique »).

### *Patients âgés*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir « Pharmacocinétique »). La prudence est de mise chez les patients âgés de plus de 75 ans étant donnée l'expérience limitée dans ce groupe d'âge.

### *Enfants et adolescents*

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Ongentys dans la population pédiatrique en cas de maladie de Parkinson et de fluctuations motrices.

### *Prise retardée*

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme prévu. Le patient ne doit pas prendre une dose supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

En cas d'arrêt d'Ongentys, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, notamment de la lévodopa, afin d'atteindre un niveau suffisant de contrôle des symptômes.

### *Mode d'administration*

Voie orale.

Les gélules doivent être avalées entières avec de l'eau. Ongentys doit être pris de préférence à jeun (c'est-à-dire deux heures avant ou deux heures après un repas).

### **Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés selon « Composition ».

Phéochromocytome, paragangliome ou autres néoplasmes sécrétant des catécholamines.

Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B) (p. ex. phénelzine, tranlycypromine, linézolide et moclobémide) autres que ceux utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson (voir « Interactions »).

### Mises en garde et précautions

#### *Ajustements posologiques du traitement antiparkinsonien*

Ongentys doit être administré en association au traitement par lévodopa. Les précautions s'appliquant au traitement par lévodopa doivent donc aussi être prises en compte pour Ongentys. L'opicapone accroît les effets de la lévodopa. Afin de réduire les effets indésirables dopaminergiques liés à la lévodopa (p. ex. dyskinésie, hallucinations, nausée, vomissement et hypotension orthostatique), il est souvent nécessaire d'ajuster la dose journalière de lévodopa en augmentant les intervalles entre les doses et/ou en diminuant la quantité de lévodopa par dose au cours des jours ou semaines suivant l'instauration du traitement par Ongentys, en fonction de l'état clinique du patient (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

#### *Affections psychiatriques*

Les patients et le personnel soignant doivent être tenus informés que des troubles du contrôle des impulsions, y compris le jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, une consommation excessive de nourriture et une compulsion alimentaire peuvent survenir chez les patients recevant des agonistes dopaminergiques et/ou d'autres traitements dopaminergiques. L'apparition de troubles du contrôle des impulsions doit être régulièrement surveillée chez ces patients. Il est recommandé de réévaluer le traitement si de tels symptômes se développent.

Dans les études 1 et 2 (voir la section Efficacité clinique), des hallucinations (hallucinations, hallucinations auditives, hallucinations visuelles, hallucinations mixtes) sont survenues chez 5 % des patients traités par Ongentys 25mg and 50 mg, comparativement à 1 % des patients ayant reçu le placebo. Des idées délirantes, de l'agitation ou un comportement agressif ont été observés chez 1 % des patients traités par Ongentys 50 mg et chez aucun patient ayant reçu le placebo. Il faut envisager d'interrompre le traitement par Ongentys en cas d'hallucinations ou de comportements de type psychotique.

Les patients atteints d'un trouble psychotique majeur ne devraient normalement pas être traités par Ongentys en raison du risque d'exacerbation de la psychose par une augmentation du tonus dopaminergique central. De plus, les traitements de la psychose qui antagonisent les effets des médicaments dopaminergiques peuvent exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson.

#### *Autres*

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

Des augmentations d'enzymes hépatiques ont été rapportées dans des études portant sur des inhibiteurs de type nitrocatéchol de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Un examen médical général, y compris de la fonction hépatique, doit être envisagé chez les patients souffrant d'anorexie, d'asthénie et de baisse de poids d'apparition progressive au cours d'une période relativement brève.

### *Intolérance aux excipients*

#### Lactose

Une gélule contient 148 mg de lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **Interactions**

#### *Effet de Ongentys sur d'autres médicaments*

#### *Médicaments métabolisés par la COMT*

L'opicapone peut interférer avec le métabolisme de médicaments contenant un groupe catéchol qui sont métabolisés par la COMT (p. ex. rimitérole, isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dopamine, dopexamine ou dobutamine) et ainsi renforcer les effets de ces médicaments. Une surveillance étroite des patients suivant un traitement par ces médicaments est recommandée en cas d'utilisation d'opicapone.

#### *Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO)*

L'association d'opicapone et d'inhibiteurs de la MAO peut entraîner l'inhibition de la majorité des voies de métabolisme des catécholamines. C'est la raison pour laquelle l'utilisation concomitante d'opicapone et d'inhibiteurs de la MAO (p. ex. phénelzine, tranlycypromine, linézolide et moclobémide) autres que ceux utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson est contre-indiquée.

L'utilisation concomitante d'opicapone et d'inhibiteurs de la MAO pour traiter la maladie de Parkinson, tels que la rasagiline (jusqu'à 1 mg/jour) et la sélégiline (jusqu'à 10 mg/jour en cas de formulation orale ou 1,25 mg/jour en cas de formulation pour absorption buccale) est autorisée (voir « Contre-indications »).

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

Il n'y a aucune expérience relative à l'utilisation concomitante d'opicapone et de l'inhibiteur de la MAO-B safinamide. Leur utilisation concomitante doit donc être envisagée avec la prudence nécessaire.

### *Antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de noradrénaline*

L'expérience relative à l'utilisation concomitante d'opicapone et d'antidépresseurs tricycliques ou d'inhibiteurs de la recapture de noradrénaline (p ex. venlafaxine, maprotiline et désipramine) est limitée. Leur utilisation concomitante doit donc être envisagée avec la prudence nécessaire.

### *Données in vitro*

Dans des études *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains, une inhibition mineure de CYP1A2 et de CYP2B6 a été observée. Toutes les diminutions d'activité ont surtout été observées à la concentration maximale d'opicapone (10 mcg/ml).

L'opicapone réduit l'activité du CYP2C9 par une inhibition de type compétitif/mixte.

L'opicapone et/ou le BIA 9-1103 inhibe l'OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3 et la BSEP *in vitro*.

Considérant les fractions libres dans le plasma de l'opicapone et de BIA 9-1103 détectées dans des études cliniques, aucune interaction n'est attendue avec les transporteurs OAT1, OAT3, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 et MATE2-K.

L'opicapone est un faible inhibiteur *in vitro* du CYP2C8 et de l'OATP1B1.

### *Données cliniques*

#### *Répaglinide*

Le répaglinide est un substrat sensible du CYP2C8 et de l'OATP1B1. Une étude menée chez des sujets sains a montré que, à l'état d'équilibre, l'opicapone 50 mg n'avait pas d'effet sur l'exposition systémique du répaglinide. <sup>(1)</sup>

#### *Warfarine*

Après une co-administration de doses multiples de 50 mg d'opicapone (dose quotidienne) et d'une dose unique de 25 mg de warfarine, la  $C_{max}$  de la warfarine S et R (substrats de la CYP2C9, 3A4 et 1A2) est restée inchangée. Une réduction de 13,7% et de 14,8% de l'ASC de la warfarine S et R (respectivement) a été observée en présence d'opicapone.

### *Effet d'autres médicaments sur Ongentys*

#### *Données in vitro*

Des études *in vitro* ont montré que l'opicapone n'est pas transporté par l'OATP1B1, mais par l'OATP1B3, l'efflux étant transporté par la P-gp et la BCRP. Le BIA 9-1103, son métabolite principal, a été transporté par l'OATP1B1 et l'OATP1B3, l'efflux étant transporté par la BCRP; mais il ne s'agit pas d'un substrat de l'efflux de P gp/MDR1.

Les effets des inhibiteurs d'OATP1B1, d'OATP1B3, ou de BCRP sur la pharmacocinétique de l'opicapone et du BIA 9-1103 n'ont pas été étudiés.

#### *Données cliniques*

##### *Quinidine*

Une étude menée chez des volontaires sains a montré que lorsque une dose unique de 50 mg d'opicapone était administrée en même temps (dans un intervalle d'une heure) qu'une dose unique de quinidine (600 mg), l'exposition systémique de l'opicapone a baissé de 37% ( $AUC_{0-tlast}$ ). Par conséquent, une attention particulière doit être accordée aux cas où les inhibiteurs de P-gp doit être administrée en même temps que l'opicapone, car l'administration concomitante doit être évitée <sup>(3)</sup>.

### **Grossesse, Allaitement**

#### *Grossesse*

Les données sur l'utilisation d'opicapone chez la femme enceinte sont limitées ou inexistantes. Les études menées chez les animaux concernant la toxicité reproductive sont insuffisantes (voir « Données précliniques »). Ongentys ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception, sauf nécessité absolue.

#### *Allaitement*

On ne sait pas si l'opicapone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Ongentys.

### **Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines**

L'opicapone associé à la lévodopa peut avoir des effets importants sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Associé à la lévodopa, l'opicapone peut causer des vertiges, des

symptômes liés à l'orthostatisme et une somnolence. Il convient donc d'être prudent lors de la conduite de véhicules et de l'utilisation de machines.

### Effets indésirables

#### *Résumé du profil de sécurité*

Les effets indésirables ont été déterminés dans deux études de phase 3 (voir section Efficacité clinique). Au total, la population de sécurité comprend 766 patients traités par 25mg (244 patients) ou 50 mg (265 patients) d'opicapone ou le placebo (257 patients).

Les effets indésirables rapportés les plus fréquemment ont été des affections du système nerveux. La dyskinésie a été l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté en rapport avec le traitement (18,3%%). Dans les études de phase 3 contrôlées contre placebo, les effets indésirables suivants ont été observés.

Les effets indésirables sont classés par systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont indiquées par ordre décroissant selon la convention suivante :

très fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), occasionnels ( $\geq 1/1'000$  à  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10'000$  à  $< 1/1'000$ ), très rares ( $< 1/10'000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont indiqués par ordre décroissant de leur degré de sévérité.

#### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

*Occasionnels:* Diminution de l'appétit, hypertriglycémie

#### *Affections psychiatriques*

*Fréquents:* Rêves anormaux, hallucination, hallucination visuelle, insomnie, troubles du contrôle des impulsions

*Occasionnels:* Anxiété, attitude agressive, agitation, dépression, hallucination auditive, illusion, cauchemar, trouble du sommeil,

#### *Affections du système nerveux*

*Très fréquents:* Dyskinésie (17.7%)

*Fréquents:* Vertiges, céphalée, somnolence

*Occasionnels:* Dysgueusie, hyperkinésie, syncope

#### *Affections oculaires*

*Occasionnels:* Sécheresse oculaire

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

### *Affections de l'oreille et du labyrinthe*

*Occasionnels:* Congestion de l'oreille

### *Affections cardiaques*

*Occasionnels:* Palpitations

*Des cardiopathies ischémiques ont été fréquemment observées en cas d'utilisation d'autres substances ayant le même mécanisme d'action que l'opicapone (inhibition de la COMT).*

### *Affections vasculaires*

*Fréquents:* Hypotension orthostatique

*Occasionnels:* Hypertension, hypotension

### *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

*Occasionnels:* Dyspnée

### *Affections gastro-intestinales*

*Fréquents:* Constipation, sécheresse buccale, nausée, vomissement

*Occasionnels:* Distension abdominale, douleur abdominale, douleur de l'abdomen supérieur, dyspepsie

### *Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*

*Fréquents:* Spasmes musculaires

*Occasionnels:* Contractions musculaires, raideur musculaire, myalgie, douleur dans les membres

### *Affections du rein et des voies urinaires*

*Occasionnels:* Chromaturie, nycturie

Fréquence indéterminée : Infections des voies urinaires

### *Investigations*

*Fréquents:* Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang

*Occasionnels:* Diminution du poids

Fréquence indéterminée : Abaissement des taux d'hémoglobine

### *Lésions, intoxications et complications d'interventions :*

*Occasionnels :* Chute

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

*Occasionnels* : Fatigue

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Surdosage**

Il n'existe aucun antidote spécifique connu. Un traitement symptomatique et des mesures de soutien adaptés doivent être administrés. L'élimination de l'opicapone par lavage gastrique et/ou l'inactivation en administrant du charbon actif peuvent être envisagées.

### **Propriétés/Effets**

*Code ATC*

N04BX04

*Mécanisme d'action*

L'opicapone est un inhibiteur périphérique, sélectif et réversible de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) doté d'une affinité de liaison élevée (sous-picomolaire) qui se traduit par une constante de dissociation du complexe lente et une longue durée d'action (> 24 heures) *in vivo*.

En présence d'un inhibiteur de la DOPA décarboxylase (IDDC), la COMT devient l'enzyme principale du métabolisme de la lévodopa et catalyse sa conversion en 3-O-méthyl-dopa (3-OMD) dans le cerveau et à la périphérie. Chez les patients prenant de la lévodopa et un IDDC périphérique, tel que la carbidopa ou le bensérazide, l'opicapone augmente les taux plasmatiques de lévodopa, améliorant ainsi la réponse clinique à la lévodopa.

*Pharmacodynamique*

L'opicapone a démontré une inhibition prononcée (> 90%) de longue durée (> 24 heures) de la COMT chez des sujets sains après une administration de 50 mg d'opicapone.

À l'état d'équilibre, 50 mg d'opicapone augmente significativement le niveau d'exposition systémique de la lévodopa, d'approximativement le double par rapport au placebo après une administration orale unique de 100/25 mg de lévodopa/carbidopa ou de 100/25 mg de lévodopa/bensérazide 12 h après la dose d'opicapone.

### *Efficacité clinique*

L'efficacité et la sécurité de l'opicapone a été démontrée dans deux études de phase 3 contrôlées contre placebo et substance active (étude 1 uniquement) et menées en double aveugle chez 1 027 patients adultes randomisés souffrant de la maladie de Parkinson, traités par lévodopa/IDDC (seul ou en association avec d'autres antiparkinsoniens) et présentant des fluctuations motrices de fin de dose pendant 15 semaines. Lors de la sélection, l'âge moyen était similaire, entre 61,5 et 65,3 ans, dans tous les groupes de traitement pour les deux études. Les patients présentaient un stade de gravité de la maladie allant de 1 à 3 (échelle de Hoehn et Yahr modifiée) en phase ON recevaient un traitement de 3 à 8 doses quotidiennes de lévodopa/IDDC et présentaient une phase OFF d'une durée moyenne de 1,5 heures par jour. Dans les deux études, 783 patients ont été traités avec 25 mg ou 50 mg d'opicapone ou le placebo. Dans l'étude 1, 122 patients ont été traités avec 5 mg d'opicapone et 122 patients avec 200 mg d'entacapone (comparateur actif). Dans les deux études pivots, la majorité des patients traités a reçu un traitement par lévodopa à libération immédiate/IDDC. Dans les études combinées de phase 3, 60 patients ont principalement utilisé de la lévodopa à libération contrôlée (c.-à-d. > 50% de leur formulation lévodopa/IDDC), 48 d'entre eux ayant été uniquement traités avec des formulations à libération contrôlée de lévodopa. Bien qu'il n'y ait pas de preuve que l'efficacité ou la sécurité d'opicapone soit touchée par l'utilisation de préparations de lévodopa à libération contrôlée, l'expérience avec de telles préparations est limitée.

L'opicapone a présenté une efficacité clinique supérieure au placebo pendant le traitement en double aveugle en ce qui concerne le critère primaire d'efficacité dans les deux études pivots, c.-à-d. la réduction du temps en phase OFF (Tableau 1), la proportion de répondeurs en phase OFF (c.-à-d. les sujets présentant une réduction de la phase OFF d'au moins 1 heure entre début et la fin de l'étude) (Tableau 2), ainsi que la plupart des critères d'évaluation secondaires dérivés des carnets des patients.

La réduction moyenne des MC du temps absolu passé en phase OFF du début à la fin de l'étude dans le groupe entacapone était de -78,7 minutes. La différence de variation moyenne des MC en phase OFF d'entacapone au placebo dans l'étude 1 était de -30,5 minutes. La différence de variation moyenne des MC en phase OFF d'opicapone 50 mg à entacapone était de -24,8 minutes et la non-infériorité d'opicapone 50 mg par rapport à entacapone a été démontrée (95 % de l'intervalle de confiance: -61,4 - 11,8).

**Tableau 1 - Variation du temps absolu passé en phase OFF et ON (minutes) du début à la fin de l'étude (safety set)**

Traitement	N	Moy. des MC	IC à 95 %	Valeur p
<b>Étude 1</b>				

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

Traitement	N	Moy. des MC	IC à 95 %	Valeur p
<b>Variation du temps passé en phase OFF</b>				
Placebo	121	-48,3	--	--
OPC 5 mg	122	-77,6	--	--
OPC 25 mg	119	-73,2	--	--
OPC 50 mg	115	-103,6	--	--
OPC 5 mg – placebo	--	-29,3	-65,5, 6,8	0,0558
OPC 25 mg – placebo	--	-25,0	-61,5, 11,6	0,0902
OPC 50 mg – placebo	--	-55,3	-92,0, -18,6	0,0016
<b>Variation du temps total passé en phase ON sans dyskinésies gênantes<sup>a</sup></b>				
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
<b>Étude 2</b>				
<b>Variation du temps passé en phase OFF</b>				
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
<b>Variation du temps total passé en phase ON sans dyskinésies gênantes<sup>a</sup></b>				
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 = intervalle de confiance; moy. des MC = moyenne des moindres carrés ; N = nombre de valeurs non manquantes; OPC = opicapone.

<sup>a</sup>-Temps passé en phase ON sans dyskinésies gênantes = temps passé en phase ON avec dyskinésies non gênantes + temps passé en phase ON sans dyskinésies

**Tableau 2 - Taux de sujets répondants en temps passé en phase OFF à la fin de l'étude (safety set)**

Type de réponse	Placebo (N=121)	Entacapone (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
<b>Étude 1</b>					
<b>Réduction du temps passé en phase OFF</b>					
Sujets répondants, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
<b>Différence par rapport au placebo</b>					
Valeur p	--	0,1845	0,2851	0,1176	0,0036
IC à 95 %		(-0,039; 0,209)	(-0,056; 0,193)	(-0,025; 0,229)	(0,065; 0,316)
<b>Étude 2</b>					
<b>Réduction du temps passé en phase OFF</b>					
Sujets répondants, n (%)	65 (47,8)	NZ	NZ	74 (59,2)	89 (59,3)
<b>Différence par rapport au placebo</b>					
Valeur p	--	--	--	0,0506	0,0470
IC à 95 %				(0,001; 0,242)	(0,003; 0,232)

IC = intervalle de confiance; N = nombre total de patients; n = nombre de patients dont les données sont disponibles; n.a.=non applicable; OPC = opicapone

*Remarque: un sujet répondant était un patient présentant une diminution du temps absolu passé en phase OFF (sujet répondant en temps passé en phase OFF).*

#### *Données à long terme*

Les résultats des études d'extension en ouvert (OL) d'une durée d'un an chez 862 patients ayant poursuivi le traitement après les études en double aveugle (étude 1-OL et étude 2-OL) ont montré le maintien de l'effet atteint au cours des périodes en double aveugle. Dans les études OL, tous les patients ont reçu une dose initiale de 25 mg d'opicapone pendant la première semaine (7 jours), indépendamment de leur premier traitement lors de la période en double aveugle. Lorsque les fluctuations motrices de fin de dose n'étaient pas suffisamment contrôlées et que la tolérance le permettait, la dose d'opicapone pouvait être augmentée à 50 mg. En cas d'évènements indésirables dopaminergiques inacceptables, la dose de levodopa devait être ajustée. Si ceci ne suffisait pas pour gérer les évènements indésirables, la dose d'opicapone pouvait alors être réduite par titration. En cas d'autres évènements indésirables, la dose de levodopa et/ou d'opicapone pouvait être ajustée.

### Pharmacocinétique

#### *Absorption*

Les résultats pharmacocinétiques montrent que l'opicapone est rapidement absorbé et présente un  $t_{\max}$  de 1,0 h à 2,5 h après administration de doses multiples allant jusqu'à 50 mg une fois par jour.

#### *Distribution*

Des études *in vitro* portant sur l'opicapone à des concentrations allant de 0,3 à 30 mcg/ml ont montré que la liaison de  $^{14}\text{C}$ -opicapone aux protéines plasmatiques humaines est élevée (99,9%) et ne dépend pas de la concentration. La liaison de  $^{14}\text{C}$ -opicapone aux protéines plasmatiques est restée inchangée en présence de warfarine, diazépam, digoxine ou tolbutamide. La liaison de  $^{14}\text{C}$ -warfarine, 2- $^{14}\text{C}$ -diazépam,  $^3\text{H}$ -digoxine et  $^{14}\text{C}$ -tolbutamide est resté inchangée en présence d'opicapone et de sulfate d'opicapone, le métabolite principal chez l'homme.

Après une administration orale, le volume apparent de distribution d'opicapone à la dose de 50 mg a été de 29 L et a présenté une variabilité interindividuelle de 36%.

#### *Métabolisme*

La sulfatation de l'opicapone semble être la voie métabolique principale chez l'homme et produit le sulfate d'opicapone, métabolique inactif. D'autres voies métaboliques comprennent la glucurono-conjugaison, la méthylation et la réduction.

Les pics plasmatiques les plus abondants après une dose unique de 100 mg  $^{14}\text{C}$ -opicapone sont les métabolites BIA 9-1103 (sulfate) et BIA 9-1104 (méthylé), respectivement 67,1% et 20,5% de l'ASC radioactive. D'autres métabolites n'ont pas été trouvés en concentrations quantifiables dans la plupart des échantillons de plasma recueillis pendant l'étude d'équilibre de masse.

Le métabolite réduit de l'opicapone (trouvé actif dans des études non cliniques) est le métabolite mineur dans le plasma humain et représente moins de 10% de l'exposition systémique totale à l'opicapone.

#### *Élimination*

Chez des sujets sains, la demi-vie d'élimination de l'opicapone a été de 0,7 h à 3,2 h après administration de doses multiples allant jusqu'à 50 mg une fois par jour.

Après administration de doses multiples allant de 5 à 50 mg une fois par jour, le sulfate d'opicapone a présenté une longue phase terminale avec des valeurs de demi-vie d'élimination allant de 94 h à 122 h. Du fait de cette longue demi-vie terminale, le sulfate d'opicapone a présenté un rapport d'accumulation élevé dans le plasma, avec des valeurs proches de 6,6.

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

Après une administration orale, la clairance corporelle totale apparente d'opicapone à la dose de 50 mg a été de 22 L/h et présentait une variabilité interindividuelle de 45%.

Après administration d'une dose orale unique de <sup>14</sup>C-opicapone, l'opicapone et ses métabolites ont principalement été excrétés par les fèces, à hauteur de 58,5% à 76,8% de la radioactivité administrée (67,2% en moyenne). La radioactivité restante a été excrétée dans l'urine (12,8% en moyenne) et par l'air expiré (15,9% en moyenne). Dans l'urine, le métabolite primaire a été le métabolite glucuronide de l'opicapone alors que la substance proche et les autres métabolites sont généralement restés sous la limite de quantification. En général, on peut conclure que le rein n'est pas la voie principale d'excrétion. On suppose donc que l'opicapone et ses métabolites sont principalement excrétés dans les fèces.

### *Linéarité/non-linéarité*

L'exposition à l'opicapone a augmenté de manière dose-dépendante après administration de doses multiples allant jusqu'à 50 mg une fois par jour.

### *Cinétique pour certains groupes de patients*

#### *Troubles de la fonction hépatique*

L'expérience clinique chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (classe de Child-Pugh B) est limitée. La pharmacocinétique de l'opicapone a été étudiée chez des sujets sains et des patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique modérée après l'administration d'une dose unique de 50 mg. La biodisponibilité de l'opicapone a été significativement plus élevée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique modérée ( $C_{max}$  = 1108 ng/ml contre 559 ng/ml chez les sujets sains;  $ASC_{0-t}$  = 3392 ng. h/ml contre 1724 ng. h/ml chez les sujets sains).

Il n'existe aucune expérience clinique chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique légère (classe de Child-Pugh A) et chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (classe de Child-Pugh C) (voir « Posologie/mode d'emploi »).

#### *Troubles de la fonction rénale*

La pharmacocinétique de l'opicapone n'a pas été directement étudiée chez des insuffisants rénaux chroniques. Cependant, la dose de 50 mg d'opicapone a été étudiée chez des sujets inclus dans les deux études de phase 3 avec un TFG/1,73 m<sup>2</sup> < 60 ml/min (c.-à-d. diminution modérée de la capacité d'élimination rénale) et en utilisant des données regroupées du BIA 9-1103 (métabolite majeur de l'opicapone). Les taux plasmatiques de BIA 9-1103 n'ont pas été modifiés chez les insuffisants rénaux chroniques de telle sorte qu'aucun ajustement posologique ne doit être envisagé.

#### *Patients âgés*

La pharmacocinétique de l'opicapone a été étudiée chez les personnes âgées (de 65 à 78 ans) après 7 jours d'administration de doses multiples de 30 mg. Une augmentation du taux et du degré

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

d'exposition systémique a été observée dans la population âgée par rapport à la population jeune. L'inhibition de l'activité de la S-COMT a augmenté significativement chez les sujets âgés. L'amplitude de cet effet n'est pas considéré importante du point de vue clinique.

### *Poids*

Il n'y a aucune relation entre l'exposition à l'opicapone et le poids corporel pour la fourchette des 40 à 100 kg.

### **Données précliniques**

Les données non cliniques issues des études standards de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

### *Toxicité sur la reproduction*

Chez des rats, l'opicapone n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles n'isur le développement embryonnaire précoce à une exposition à l'opicapone égale à 16-17 fois l'exposition humaine. L'opicapone n'a pas été tératogène chez le rat à une exposition égale à 31 fois l'exposition humaine. Chez des lapines gravides, l'opicapone a été moins bien toléré, ce qui a conduit à des niveaux d'exposition systémique dans la fourchette thérapeutique ou en dessous. Malgré l'absence d'effet négatif sur le développement embryo-fœtal chez les lapins, l'étude n'est pas considérée comme prédictive en matière d'évaluation de risque chez l'homme. Au cours des études sur le développement pré- et postnatal chez le rat, aucun effet indésirable n'a été noté sur la génération F0 avec une marge de sécurité de 31 fois l'exposition humaine.

### **Remarques particulières**

#### *Stabilité*

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

#### *Remarques particulières concernant le stockage*

Ne pas conserver au-dessus de 30 °C et tenir hors de portée des enfants.

Conserver dans le carton d'origine, à l'abri de l'humidité.

### **Numéro d'autorisation**

66547 (Swissmedic)

### **Présentation**

Ongentys 50 mg emballages blister: 10, 30, 90 gélules. [B]

## Information professionnelle des médicaments à usage humain

---

### **Titulaire de l'autorisation**

Bial SA, Nyon

### **Fabricant**

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

### **Mise à jour de l'information**

Décembre 2024