

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 25 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 25 mg opikapona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 171,9 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Kapsule svijetloplave boje, veličine 1, duga oko 19 mm, s otisnutim „OPC 25” na kapici i „Bial” na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ongentys je indiciran kao dodatna terapija uz terapiju kombinacijom levodope/inhibitora DOPA dekarboksilaze (DDCI) u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze koji se ne mogu stabilizirati primjenom te kombinacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza opikapona je 50 mg.

Ongentys se treba uzimati jedanput na dan prije spavanja i najmanje jedan sat prije ili nakon uzimanja kombinacije koja sadrži levodopu.

Prilagođavanje doze lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Opikapon pojačava učinak levodope. Stoga je često potrebno prilagoditi doziranje levodope tijekom prvih dana ili prvih tjedana nakon započinjanja liječenja opikaponom (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se doza propusti, sljedeću dozu potrebno je uzeti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu kako bi nadoknadio propuštenu.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika starije dobi (vidjeti dio 5.2).

Potreban je oprez kod primjene u bolesnika u dobi ≥ 85 godina, jer su iskustva s primjenom u populaciji te starosne dobi ograničena.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, jer se opikapon ne izlučuje bubrežima (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (stupanj A prema Child-Pughovoj klasifikaciji).

Klinička iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stupanj B prema Child-Pughovoj klasifikaciji) su ograničena. Kod primjene u tih bolesnika potreban je oprez i može biti potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Nema kliničkog iskustva s primjenom u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (stupanj C prema Child-Pughovoj klasifikaciji), stoga se Ongentys ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Ongentysa u pedijatrijskoj populaciji s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama.

Način primjene

Peroralna primjena.

Kapsule je potrebno progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Feokromocitom, paragangliom ili druge neoplazme koje izlučuju kateholamine.

Neuroleptički maligni sindrom i/ili netraumatska rhabdomioliza u anamnezi.

Istodobna primjena s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO-A i MAO-B) (npr. fenelzinom, tranilciprominom i moklobemidom) osim onih namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prilagođavanje doze lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Ongentys se primjenjuje kao dodatak liječenju levodopom. Stoga je potrebno mjere opreza koje vrijede za levodopu uzeti u obzir i za Ongentys. Opikapon pojačava učinke levodope. Da bi se smanjile dopaminergičke nuspojave povezane s levodopom (npr. diskinezija, halucinacije, mučnina, povraćanje i ortostatska hipotenzija), često je potrebno prilagoditi dnevnu dozu levodope produžujući intervale između doza i/ili smanjujući količinu levodope po dozi unutar prvih dana ili tjedana nakon započinjanja liječenja Ongentysom, već prema kliničkom stanju bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Prekine li se uzimanje Ongentysa potrebno je prilagoditi doziranje ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti, posebice levodope, kako bi se postigla zadovoljavajuća kontrola simptoma.

Psihijatrijski poremećaji

Bolesnike i osobe koje se o njima brinu potrebno je uputiti da bolesnici koji se liječe agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergicima mogu razviti poremećaje kontrole poriva, uključujući patološko kockanje,

pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole poriva i preporučuje se revidirati terapiju ako se razvijaju takvi simptomi.

Ostalo

U ispitivanjima s nitrokatekolskim inhibitorima katekol-O-metiltransferaze (COMT) zabilježen je porast razine jetrenih enzima. U bolesnika kod kojih se javila progresivna anoreksija, astenija i gubitak tjelesne težine u relativno kratkom vremenu potrebno je razmotriti opću provjeru zdravstvenog stanja uključujući i provjeru funkcije jetre.

Intolerancija na pomoćne tvari

Ongentys sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, deficitom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne smiju uzimati Ongentys.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Kombinacija opikapona i inhibitora MAO može imati za posljedicu inhibiciju većine metaboličkih puteva odgovornih za metabolizam katekolamina. Zbog toga je kontraindicirana istodobna primjena opikapona i inhibitora MAO (npr. fenelzina, tranilcipromina i moklobemida), osim onih namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti.

Dopuštena je istodobna primjena opikapona i inhibitora MAO namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti, npr. razagilina (do 1 mg/dan) i selegilina (do 10 mg/dan u formulaciji za peroralnu primjenu ili 1,25 mg/dan u formulaciji za bukalnu apsorpciju) (vidjeti dio 4.3).

Nema iskustva s istodobnom primjenom opikapona i MAO-B inhibitora safinamida. Stoga se njihova istodobna primjena mora razmotriti s odgovarajućim oprezom.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću COMT-a

Opikapon može interferirati s metabolizmom lijekova koji sadrže katekolnu skupinu a metaboliziraju se pomoću COMT-a, npr. rimiterolom, izoprenalinom, adrenalinom, noradrenalinom, dopaminom, dopeksaminom ili dobutaminom, dovodeći tako do njihovog pojačanog učinka. Savjetuje se pažljivi nadzor bolesnika liječenih opikaponom kada primaju ove lijekove.

Triciklički antidepresivi i inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

Iskustva s opikaponom kada se on istodobno primjenjuje s tricikličkim antidepresivima i inhibitorima ponovne pohrane noradrenalina (npr. venlafaksinom, maprotilinom i dezipraminom) su ograničena. Stoga se njihova istodobna primjena mora razmotriti s odgovarajućim oprezom.

Repaglinid

Opikapon je slabi inhibitor CYP2C8. Ispitivanje na zdravim ispitanicima koji su uzimali dozu od 25 mg, i suboptimalna formulacija, pokazalo je prosječni porast stope izloženosti repaglinidu za 30%, ali ne i opsega izloženosti kada se istodobno primjenjivao s opikaponom (tj. uziman u isto vrijeme), najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C8. Stoga je potrebno posebnu pažnju obratiti na lijekove koji se metaboliziraju pomoću CYP2C8 te se njihovo istodobno uzimanje mora izbjegavati.

Supstrati za OATP1B1

Opicapone je slabi inhibitor OATP1B1. Nema iskustva s istodobnom primjenom opikapona i supstrata za OATP1B1. Stoga je potrebno obratiti posebnu pažnju na lijekove koji za transport koriste OATP1B1, a njihova istodobna primjena treba se razmotriti uz odgovarajući oprez.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni opikapona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Ongentys tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se opikapon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Ongentys.

Plodnost

Učinci opikapona na plodnost u ljudi nisu ispitivani. Ispitivanja opikapona na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Opikapon udružen s levodopom može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Opikapone, zajedno s levodopom, može uzrokovati omaglicu, simptomatsku ortostazu i somnolenciju. Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bili su poremećaji živčanog sustava. Diskinezija je bila najčešća prijavljena nuspojava nastala tijekom primjene lijeka (17,7%).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku (Tablica 1) prikazane su sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 – Učestalost nuspojava (MedDRA) u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			oslabljeni apetit, hipertrigliceridemija
Psihijatrijski poremećaji		neuobičajeni snovi, halucinacije, vidne halucinacije, nesanica	anksioznost, depresija, slušne halucinacije, noćne more, poremećaj spavanja.
Poremećaji živčanog sustava	diskinezija	omaglica, glavobolja, somnolencija	disgeuzija, hiperkinezija, sinkopa
Poremećaji oka			suhe oči
Poremećaji uha i labirinta			kongestija uha

Srčani poremećaji			Palpitacije
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, suha usta, povraćanje	distenzija abdomena, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi	trzanje mišića, mišićno-koštana ukočenost, mialgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			kromaturija, nokturija
Pretrage		povišena razina kreatin-fosfokinaze u krvi	smanjenje tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog antidota. Potrebno je provesti simptomatsko i potporno liječenje ako se to smatra prikladnim. Mora se razmotriti potreba uklanjanja opikapona ispiranjem želuca i/ili njegova inaktivacija primjenom aktivnog ugljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, ostali dopaminergici, ATK oznaka: [nije još dodijeljena]

Mehanizam djelovanja

Opikapon je periferni, selektivni i reverzibilni inhibitor katekol-O-metiltransferaze (COMT) karakteriziran visokim afinitetom vezivanja (subpikomolarno), što *in vivo* znači nisku konstantu brzine disocijacije kompleksa i dugo trajanje djelovanja (> 24 h).

U prisutnosti inhibitora DOPA-dekarboksilaze (DDCI), COMT postaje glavni enzim koji metabolizira levodopu, katalizirajući njezinu konverziju u 3-O-metildopu (3-OMD) u mozgu i na periferiji. U bolesnika koji uzimaju levodopu i periferni DDCI, poput karbidope ili benzerazida, opikapon povisuje razinu levodope u plazmi i tako poboljšava klinički odgovor na levodopu.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene 50 mg opikapona u zdravih ispitanika, opikapon je pokazao izrazitu (>90%) i dugotrajnu inhibiciju COMT-a (> 24 h).

U stanju dinamičke ravnoteže, 50 mg opikapona značajno je povećalo opseg sistemske izloženosti levodopi, otprilike za 2 puta u usporedbi s placebo nakon jednokratne peroralne primjene 100/25 mg levodope/karbidope ili 100/25 mg levodope/benzerazida primijenjenih 12 sati nakon doze opikapona.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost opikapona pokazana je u dva dvostruko slijepa, placebo i aktivno (samo Ispitivanje 1) kontrolirana ispitivanja faze 3 u 1027 randomiziranih odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih kombinacijom levodopa/DDCI (samom ili u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima) i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze sve do 15 tjedana. Na probiru, srednja dob bila je slična u svim skupinama u oba ispitivanja, krećući se u rasponu od 61,5 do 65,3 godine. Bolesnici su imali stupanj težine bolesti 1 do 3 (prema modificiranoj ljestvici Hoehn-Yahr) u dijelu dana kad su simptomi bolesti bili dobro kontrolirani lijekovima (engl. ON-time), bili su liječeni s 3 do 8 dnevnih doza levodope/DDCI i imali su prosječno vrijeme slabe kontrole simptoma lijekovima tijekom dana (engl. OFF-time) od najmanje 1,5 sati. U oba ispitivanja 783 bolesnika liječeno je opikaponom u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo. U Ispitivanju 1 liječeno je 122 bolesnika opikaponom od 5 mg i 122 bolesnika entakaponom od 200 mg (aktivni komparator). Većina bolesnika liječenih u oba ključna ispitivanja bila je liječena formulacijom s trenutnim oslobađanjem levodope/DDCI. Bilo je 60 bolesnika iz kombinirane faze 3 ispitivanja koji su pretežno koristili levodopu s kontroliranim oslobađanjem (tj. >50% njihovih formulacija levodope/DDCI), 48 ih je bilo liječeno samo formulacijama levodope s kontroliranim otpuštanjem. Iako nema dokaza da bi na učinkovitost i sigurnost opikapona mogla djelovati primjena pripravaka levodope s kontroliranim oslobađanjem, iskustvo s primjenom tih pripravaka je ograničeno.

Opikapon je pokazao bolju kliničku djelotvornost u usporedbi s placebo tijekom dvostruko slijepog ispitivanja, kako za varijablu primarne djelotvornosti korištene u oba ključna ispitivanja, tj. smanjenje OFF-vremena (Tablica 2), udio respondera (bolesnika s postignutim odgovorom) s obzirom na OFF-vrijeme (npr. ispitanik koji ima smanjenje OFF-vremena od najmanje 1 sata od početne vrijednosti do mjerne točke ishoda) (Tablica 3), tako i za većinu sekundarnih mjera ishoda iz dnevnika pacijenata.

Srednja vrijednost smanjenja apsolutnog OFF-vremena od početnih vrijednosti do mjerne točke ishoda, dobivena metodom najmanjih kvadrata (*LS mean*), u skupini entakapona iznosila je -78,7 minuta. Razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene OFF-vremena između skupine koja je primala entakapon i skupine koja je primala placebo u Ispitivanju 1 iznosila je -30,5 minuta. Razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene OFF-vremena između skupine koja je primala opikapon 50 mg i skupine koja je primala entakapon iznosila je -24,8 minuta, te je pokazana neinferirnost opikapona 50 mg prema entakaponu (95% CI: -61,4; 11,8).

Tablica 2 – Promjena u apsolutnom OFF- i ON-vremenu (u minutama) od početne vrijednosti do mjerne točke ishoda

Lijek	N	LS srednja vrijednost	95% CI	p-vrijednost
<u>Ispitivanje 1</u>				
Promjena u OFF-vremenu				
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
Promjena u ukupnom ON-vremenu bez problematičnih diskinezija^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

Lijek	N	LS srednja vrijednost	95% CI	p-vrijednost
OPC 25 mg – Placebo	--	38,6	0,2; 77,0	0,0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60,8	22,1; 99,6	0,0021
Ispitivanje 2				
Promjena u OFF-vremenu				
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
Promjena u ukupnom ON-vremenu bez problematičnih diskinezija^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

CI = interval pouzdanosti; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjeg kvadrata; N = broj postojećih vrijednosti; OPC = opikapon;

a. ON-vrijeme bez problematičnih diskinezija = ON-vrijeme s neproblematičnim diskinezijama + ON-vrijeme bez diskinezija

Tablica 3 – omjeri respondera s obzirom na OFF-vrijeme u mjernoj točki ishoda

Tip odgovora	Placebo (N=121)	Entakapon (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Ispitivanje 1					
Smanjenje OFF-vremena					
Responderi, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Razlika u odnosu na placebo					
p-vrijednost	--	0,1845	0,2851	0,1176	0,0036
(95% CI)		(-0,039; 0,209)	(-0,056; 0,193)	(-0,025; 0,229)	(0,065; 0,316)
Ispitivanje 2					
Smanjenje OFF-vremena					
Responderi, n (%)	65 (47,8)	NP	NP	74 (59,2)	89 (59,3)
Razlika u odnosu na placebo					
p-vrijednost	--	--	--	0,0506	0,0470
(95% CI)				(0,001; 0,242)	(0,003; 0,232)

CI = interval pouzdanosti; N = ukupni broj bolesnika; n = broj bolesnika s dostupnim podacima; NP = nije primjenjivo; OPC = opikapon

Napomena: Responder je bolesnik koji je imao smanjenje od najmanje 1 sata u apsolutnom OFF-vremenu (responder s obzirom na OFF-vrijeme).

Rezultati nastavka otvorenih ispitivanja u trajanju od 1 godine na 862 bolesnika koji su nastavili liječenjem iz dvostruko slijepih ispitivanja (Otvoreno ispitivanje 1 i Otvoreno ispitivanje 2) pokazali su održavanje učinka postignutog tijekom perioda dvostruko slijepih ispitivanja. U otvorenim ispitivanjima svi bolesnici započeli su s uzimanjem doze od 25 mg opikapona u prvom tjednu ispitivanja (7 dana), neovisno o njihovom ranijem liječenju tijekom razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja. Ako motoričke fluktuacije na kraju doze nisu bile dovoljno kontrolirane, a podnošenje lijeka je to dopuštalo, doza opikapona mogla se je povećati na 50 mg. Ako su primijećeni neprihvatljivi dopaminergički štetni događaji, bilo je potrebno prilagoditi dozu levodope. Ako to nije bilo dovoljno za kontrolu štetnih događaja, doza opikapona mogla je postepeno biti smanjivana. Za kontrolu ostalih štetnih događaja doza levodope i/ili opikapona mogla se je prilagoditi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja opikapona u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolesti i motoričkim fluktuacijama (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Opikapon ima nisku apsorpciju (~20%). Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja pokazali su da se opikapon brzo apsorbira uz t_{max} od 1,0 h do 2,5 h nakon višekratnih primjena opikapona u dozi do 50 mg jedanput na dan.

Distribucija

In vitro ispitivanja s rasponom koncentracije opikapona od 0,3 do 30 µg/ml pokazala su da je vezivanje ¹⁴C-opikapona za proteine ljudske plazme visoko (99,9%) i neovisno o koncentraciji. Na vezivanje ¹⁴C-opikapona za proteine plazme nije utjecala prisutnost varfarina, diazepama, digoksina i tolbutamida, a na vezivanje ¹⁴C-varfarina, 2-¹⁴C-diazepama, ³H-digoksina i ¹⁴C-tolbutamida nije utjecala prisutnost opikapona i opikaponsulfata, glavnog metabolita u ljudi.

Nakon peroralne primjene, prividni volumen distribucije opikapona pri dozi od 50 mg iznosio je 29 l, s varijabilnošću među ispitanicima od 36%.

Biotransformacija

Čini se da je sulfatacija opikapona glavni metabolički put u ljudi, kojim nastaje nedjelatni metabolit opikaponsulfat. Ostali metabolički putevi uključuju glukuronidaciju, metilaciju i redukciju.

Nakon primjene jednokratne doze od 100 mg ¹⁴C-opikapona najveće vršne koncentracije u plazmi imali su metaboliti BIA 9-1103 (sulfat) i BIA 9-1104 (metilirani), 67,1 odnosno 20,5% AUC radioaktivnosti. Drugi metaboliti nisu pronađeni u mjerljivim koncentracijama u većini uzoraka plazme prikupljenih tijekom kliničkog ispitivanja masene bilance.

Metabolit nastao redukcijom opikapona (za kojeg je utvrđeno da je aktivni metabolit u nekliničkim ispitivanjima) sporedni je metabolit u ljudskoj plazmi i predstavlja manje od 10% ukupne sistemske izloženosti opikaponu.

U *in vitro* ispitivanjima na mikrosomima ljudske jetre primijećena je manja inhibicija CYP1A2 i CYP2B6. Sva smanjenja aktivnosti u biti su se događala pri najvišoj koncentraciji opikapona (10 µg/ml).

Opikapon je inhibirao aktivnost CYP2C8 s procijenjenom vrijednosti K_i od 0,9 µg/ml. Ispitivanje na zdravim ispitanicima pokazalo je prosječan porast brzine za 30% ali ne i opsega izloženosti rapiglinidu, supstratu za CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Opikapon je smanjio aktivnost CYP2C9 kompetitivnim/miješanim modusom inhibicije. Međutim, klinička ispitivanja interakcije provedena s varfarinom nisu pokazala učinak opikapona na farmakodinamiku varfarina, supstrata za CYP2C9.

Eliminacija

U zdravim ispitanika poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) opikapona, nakon njegove višekratne primjene u dozi do 50 mg jedanput na dan, iznosio je 0,7 h do 3,2 h.

Nakon višekratne peroralne primjene opikapona, uz doziranjem jedanput na dan u rasponu od 5 do 50 mg, opikaponsulfat je imao dugu terminalnu fazu s vrijednostima poluvijeka eliminacije u rasponu od 94 do

122 h te je, kao posljedicu ovog dugog poluvijeka eliminacije, imao visok omjer akumulacije u plazmi s vrijednostima gotovo do 6,6.

Nakon peroralne primjene, prividni ukupni klirens opikapona iz tijela pri dozi od 50 mg iznosio je 22 l/h, s varijabilnošću među ispitanicima od 45%.

Nakon primjene jedne peroralne doze ¹⁴C-opikapona, glavni put izlučivanja opikapona i njegovih metabolita bio je putem stolice, na što se odnosilo 58,5% do 76,8% primijenjene radioaktivnosti (srednja vrijednost 67,2%). Preostali dio radioaktivnosti izlučio se mokraćom (srednja vrijednost 12,8%) i izdahnutim zrakom (srednja vrijednost 15,9%). U mokraći je primarni metabolit bio glukuronid opikapona, dok su nepromijenjeni lijek i ostali metaboliti općenito bili ispod granica mjerljivosti. Uglavnom, može se zaključiti da bubrezi nisu primarni put izlučivanja. Stoga se može pretpostaviti da se opikapon i njegovi metaboliti uglavnom izlučuju stolicom.

Linearnost/nelinearnost

Nakon višekratne primjene opikapona u dozi do 50 mg jedanput na dan, izloženost opikaponu povećavala se proporcionalno dozi.

Transporteri

In vitro ispitivanja pokazala su da se opikapon ne transportira pomoću OATP1B1, ali se transportira pomoću OATP1B3, a efluks transporteri su P-gp i BCRP. BIA 9-1103, njegov glavni metabolit, transportiran je pomoću OATP1B1 i OATP1B3, a efluks transporter mu je bio BCRP. BIA 9-1103 nije supstrat za efluks transporter P-gp/MDR1.

Uzimajući u obzir slobodne frakcije opikapona i BIA 9-1103 u plazmi utvrđene u kliničkim ispitivanjima, ne očekuje se interakcija s transporterima OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 i MATE2-K. Inhibicija OATP1B1 ne može se isključiti i još nije ispitana.

Starije osobe (u dobi ≥ 65 godina)

Farmakokinetika opikapona procjenjivana je u starijih ispitanika (u dobi 65-78 godina) nakon višekratne primjene doze od 30 mg tijekom 7 dana. Primijećen je porast kako, stope tako i opsega sistemske izloženosti u starije populacije, ako se uspoređi s mladom populacijom. Inhibicija aktivnosti S-COMT bila je značajno povećana u starijih ispitanika. Vrijednost ovog učinka ne smatra se klinički značajnom.

Tjelesna težina

Izloženost opikaponu i tjelesna težina u rasponu od 40 do 100 kg međusobno nisu povezane.

Oštećenje funkcije jetre

Klinička iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stupanj B prema Child-Pughovoj klasifikaciji) su ograničena. Farmakokinetika opikapona procjenjivana je u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim kroničnim oštećenjem funkcije jetre nakon primjene jedne doze od 50 mg. Bioraspoloživost opikapona bila je značajno viša u bolesnika s umjerenim kroničnim oštećenjem funkcije jetre, ali pojave koje bi mogle utjecati na sigurnost primjene nisu primijećene. Međutim, budući da je opikapon predviđen kao dodatak terapiji levodopom, može se razmotriti prilagođavanje doze na temelju mogućeg pojačanog dopaminergičkog odgovora na levodopu i s time povezane podnošljivosti. Nema kliničkog iskustva o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stupanj C prema Child-Pughovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika opikapona nije izravno procjenjivana u ispitanika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, napravljena je procijena primjene 50 mg opikapona u ispitanika uključenih u oba ispitivanja faze 3 s brzinom glomerularne filtracije od < 60 ml/min/1,73 m² (tj. umjereno oslabljene sposobnosti bubrežne eliminacije), korištenjem objedinjenih podataka za BIA 9-1103 (glavni metabolit opikapona). Razine BIA 9-1103 u plazmi nisu bile promijenjene u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega te stoga nema potrebe prilagođavati dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U štakora opikapon nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki i na prenatalni razvoj pri 22 puta većoj izloženosti od one terapijske u ljudi. U skotnih ženki kunića opikapon je bio manje podnošljiv rezultirajući s maksimalnim razinama sistemske izloženosti približne ili ispod terapijskog raspona. Iako opikapon nije negativno utjecao na embrionalni i fetalni razvoj kunića, rezultati ispitivanja ne smatraju se prediktivnima za ocjenu rizika u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)
eritrozin (E127)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak, propilenglikol, amonijak, boja *indigo carmine aluminium* (E132)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Boce od HDPE: 3 godine
Blisteri: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blisteri: Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Boce od HDPE: Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem od polipropilena (PP) sigurnim za djecu, koje sadrže 10 ili 30 kapsula.

Blisteri OPA/Al/PVC//Al koji sadrže 10 ili 30 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/15/1066/001
EU/1/15/1066/008-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 50 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg opikapona.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tvrda kapsula sadrži 148,2 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula)

Kapsule tamnoplave boje, veličine 1, duga oko 19 mm, s otisnutim „OPC 50” na kapici i „Bial” na tijelu kapsule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ongentys je indiciran kao dodatna terapija uz terapiju kombinacijom levodope/inhibitora DOPA dekarboksilaze (DDCI) u odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze koji se ne mogu stabilizirati primjenom te kombinacije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza opikapona je 50 mg.

Ongentys se treba uzimati jedanput na dan prije spavanja i najmanje jedan sat prije ili nakon uzimanja kombinacije koja sadrži levodopu.

Prilagođavanje doze lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Opikapon pojačava učinak levodope. Stoga je često potrebno prilagoditi doziranje levodope tijekom prvih dana ili prvih tjedana nakon započinjanja liječenja opikaponom (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako se doza propusti, sljedeću dozu potrebno je uzeti prema uobičajenom rasporedu. Bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu kako bi nadoknadio propuštenu.

Posebne populacije bolesnika

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika starije dobi (vidjeti dio 5.2).

Potreban je oprez kod primjene u bolesnika u dobi ≥ 85 godina, jer su iskustva s primjenom u populaciji te starosne dobi ograničena.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, jer se opikapon ne izlučuje bubrezima (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (stupanj A prema Child-Pughovoj klasifikaciji).

Klinička iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stupanj B prema Child-Pughovoj klasifikaciji) su ograničena.

Kod primjene u tih bolesnika potreban je oprez i može biti potrebno prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2).

Nema kliničkog iskustva s primjenom u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (stupanj C prema Child-Pughovoj klasifikaciji), stoga se Ongentys ne preporučuje u tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene Ongentysa u pedijatrijskoj populaciji s Parkinsonovom bolešću i motoričkim fluktuacijama.

Način primjene

Peroralna primjena.

Kapsule je potrebno progutati cijele s vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Feokromocitom, paragangliom ili druge neoplazme koje izlučuju kateholamine.

Neuroleptički maligni sindrom i/ili netraumatska rabdomioliza u anamnezi.

Istodobna primjena s inhibitorima monoaminooksidaze (MAO-A i MAO-B) (npr. fenelzinom, tranilciprominom i moklobemidom) osim onih namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prilagođavanje doze lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Ongentys se primjenjuje kao dodatak liječenju levodopom. Stoga je potrebno mjere opreza koje vrijede za levodopu uzeti u obzir i za Ongentys. Opikapon pojačava učinke levodope. Da bi se smanjile dopaminergičke nuspojave povezane s levodopom (npr. diskinezija, halucinacije, mučnina, povraćanje i ortostatska hipotenzija), često je potrebno prilagoditi dnevnu dozu levodope produžujući intervale između doza i/ili smanjujući količinu levodope po dozi unutar prvih dana ili tjedana nakon započinjanja liječenja Ongentysom, već prema kliničkom stanju bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Prekine li se uzimanje Ongentysa potrebno je prilagoditi doziranje ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti, posebice levodope, kako bi se postigla zadovoljavajuća kontrola simptoma.

Psihijatrijski poremećaji

Bolesnike i osobe koje se o njima brinu potrebno je uputiti da bolesnici koji se liječe agonistima dopamina i/ili drugim dopaminergicima mogu razviti poremećaje kontrole poriva, uključujući patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje. Bolesnike je potrebno redovito nadzirati zbog mogućeg razvoja poremećaja kontrole poriva i preporučuje se revidirati terapiju ako se razviju takvi simptomi.

Ostalo

U ispitivanjima s nitrokatekolskim inhibitorima katekol-O-metiltransferaze (COMT) zabilježen je porast razine jetrenih enzima. U bolesnika kod kojih se javila progresivna anoreksija, astenija i gubitak tjelesne težine u relativno kratkom vremenu potrebno je razmotriti opću provjeru zdravstvenog stanja uključujući i provjeru funkcije jetre.

Intolerancija na pomoćne tvari

Ongentys sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim problemima intolerancije na galaktozu, deficitom Lapp-laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze, ne smiju uzimati Ongentys.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori monoaminooksidaze (MAO)

Kombinacija opikapona i inhibitora MAO može imati za posljedicu inhibiciju većine metaboličkih puteva odgovornih za metabolizam katekolamina. Zbog toga je kontraindicirana istodobna primjena opikapona i inhibitora MAO (npr. fenelzina, tranilcipromina i moklobemida), osim onih namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti.

Dopuštena je istodobna primjena opikapona i inhibitora MAO namijenjenih liječenju Parkinsonove bolesti, npr. razagilina (do 1 mg/dan) i selegilina (do 10 mg/dan u formulaciji za peroralnu primjenu ili 1,25 mg/dan u formulaciji za bukalnu apsorpciju) (vidjeti dio 4.3).

Nema iskustva s istodobnom primjenom opikapona i MAO-B inhibitora safinamida. Stoga se njihova istodobna primjena mora razmotriti s odgovarajućim oprezom.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću COMT-a

Opikapon može interferirati s metabolizmom lijekova koji sadrže katekolnu skupinu a metaboliziraju se pomoću COMT-a, npr. rimiterolom, izoprenalinom, adrenalinom, noradrenalinom, dopaminom, dopeksaminom ili dobutaminom, dovodeći tako do njihovog pojačanog učinka. Savjetuje se pažljivi nadzor bolesnika liječenih opikaponom kada primaju ove lijekove.

Triciklički antidepresivi i inhibitori ponovne pohrane noradrenalina

Iskustva s opikaponom kada se on istodobno primjenjuje s tricikličkim antidepresivima i inhibitorima ponovne pohrane noradrenalina (npr. venlafaksinom, maprotilinom i dezipraminom) su ograničena. Stoga se njihova istodobna primjena mora razmotriti s odgovarajućim oprezom.

Repaglinid

Opikapon je slabi inhibitor CYP2C8. Ispitivanje na zdravim ispitanicima koji su uzimali dozu od 25 mg, i suboptimalna formulacija, pokazalo je prosječni porast stope izloženosti repaglinidu za 30%, ali ne i opsega izloženosti kada se istodobno primjenjivao s opikaponom (tj. uziman u isto vrijeme), najvjerojatnije uzrokovano inhibicijom CYP2C8. Stoga je potrebno posebnu pažnju obratiti na lijekove koji se metaboliziraju pomoću CYP2C8 te se njihovo istodobno uzimanje mora izbjegavati.

Supstrati za OATP1B1

Opicapone je slabi inhibitor OATP1B1. Nema iskustva s istodobnom primjenom opikapona i supstrata za OATP1B1. Stoga je potrebno obratiti posebnu pažnju na lijekove koji za transport koriste OATP1B1, a njihova istodobna primjena treba se razmotriti uz odgovarajući oprez.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni opikapona u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Ongentys tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se opikapon ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Ongentys.

Plodnost

Učinci opikapona na plodnost u ljudi nisu ispitivani. Ispitivanja opikapona na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Opikapon udružen s levodopom može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Opicapone, zajedno s levodopom, može uzrokovati omaglicu, simptomatsku ortostazu i somnolenciju. Stoga je potreban oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće zabilježene nuspojave bili su poremećaji živčanog sustava. Diskinezija je bila najčešća prijavljena nuspojava nastala tijekom primjene lijeka (17,7%).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku (Tablica 1) prikazane su sve nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Kategorije učestalosti definirane su kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 – Učestalost nuspojava (MedDRA) u placebom kontroliranim ispitivanjima faze 3

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			oslabljeni apetit, hipertrigliceridemija
Psijatrijski poremećaji		neuobičajeni snovi, halucinacije, vidne halucinacije, nesanica	anksioznost, depresija, slušne halucinacije, noćne more, poremećaj spavanja.
Poremećaji živčanog sustava	diskinezija	omaglica, glavobolja, somnolencija	disgeuzija, hiperkinezija, sinkopa
Poremećaji oka			suhe oči

Poremećaji uha i labirinta			kongestija uha
Srčani poremećaji			Palpitacije
Krvožilni poremećaji		ortostatska hipotenzija	hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			Dispneja
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija, suha usta, povraćanje	distenzija abdomena, bol u abdomenu, bol u gornjem abdomenu, dispepsija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mišićni spazmi	trzanje mišića, mišićno-koštana ukočenost, mialgija, bol u ekstremitetima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			kromaturija, nokturija
Pretrage		povišena razina kreatin-fosfokinaze u krvi	smanjenje tjelesne težine

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema poznatog specifičnog antidota. Potrebno je provesti simptomatsko i potporno liječenje ako se to smatra prikladnim. Mora se razmotriti potreba uklanjanja opikapona ispiranjem želuca i/ili njegova inaktivacija primjenom aktivnog ugljena.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparkinsonici, ostali dopaminergici, ATK oznaka: [nije još dodijeljena]

Mehanizam djelovanja

Opikapon je periferni, selektivni i reverzibilni inhibitor katekol-O-metiltransferaze (COMT) karakteriziran visokim afinitetom vezivanja (subpikomolarno), što *in vivo* znači nisku konstantu brzine disocijacije kompleksa i dugo trajanje djelovanja (> 24 h).

U prisutnosti inhibitora DOPA-dekarboksilaze (DDCI), COMT postaje glavni enzim koji metabolizira levodopu, katalizirajući njezinu konverziju u 3-O-metildopu (3-OMD) u mozgu i na periferiji. U bolesnika koji uzimaju levodopu i periferni DDCI, poput karbidope ili benzerazida, opikapon povisuje razinu levodope u plazmi i tako poboljšava klinički odgovor na levodopu.

Farmakodinamički učinci

Nakon primjene 50 mg opikapona u zdravih ispitanika, opikapon je pokazao izrazitu (>90%) i dugotrajnu inhibiciju COMT-a (> 24 h).

U stanju dinamičke ravnoteže, 50 mg opikapona značajno je povećalo opseg sistemske izloženosti levodopi, otprilike za 2 puta u usporedbi s placebom nakon jednokratne peroralne primjene 100/25 mg levodope/karbidope ili 100/25 mg levodope/benzerazida primijenjenih 12 sati nakon doze opikapona.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost opikapona pokazana je u dva dvostruko slijepa, placebom i aktivno (samo Ispitivanje 1) kontrolirana ispitivanja faze 3 u 1027 randomiziranih odraslih bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih kombinacijom levodopa/DDCI (samom ili u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima) i motoričkim fluktuacijama pri kraju doze sve do 15 tjedana. Na probiru, srednja dob bila je slična u svim skupinama u oba ispitivanja, krećući se u rasponu od 61,5 do 65,3 godine. Bolesnici su imali stupanj težine bolesti 1 do 3 (prema modificiranoj ljestvici Hoehn-Yahr) u dijelu dana kad su simptomi bolesti bili dobro kontrolirani lijekovima (engl. ON-time), bili su liječeni s 3 do 8 dnevnih doza levodope/DDCI i imali su prosječno vrijeme slabe kontrole simptoma lijekovima tijekom dana (engl. OFF-time) od najmanje 1,5 sati. U oba ispitivanja 783 bolesnika liječeno je opikaponom u dozi od 25 mg ili 50 mg ili placebo. U Ispitivanju 1 liječeno je 122 bolesnika opikaponom od 5 mg i 122 bolesnika entakaponom od 200 mg (aktivni komparator). Većina bolesnika liječenih u oba ključna ispitivanja bila je liječena formulacijom s trenutnim oslobađanjem levodope/DDCI. Bilo je 60 bolesnika iz kombinirane faze 3 ispitivanja koji su pretežno koristili levodopu s kontroliranim oslobađanjem (tj. >50% njihovih formulacija levodope/DDCI), 48 ih je bilo liječeno samo formulacijama levodope s kontroliranim otpuštanjem. Iako nema dokaza da bi na učinkovitost i sigurnost opikapona mogla djelovati primjena pripravaka levodope s kontroliranim oslobađanjem, iskustvo s primjenom tih pripravaka je ograničeno.

Opikapon je pokazao bolju kliničku djelotvornost u usporedbi s placebom tijekom dvostruko slijepog ispitivanja, kako za varijablu primarne djelotvornosti korištene u oba ključna ispitivanja, tj. smanjenje OFF-vremena (Tablica 2),

udio respondera (bolesnika s postignutim odgovorom) s obzirom na OFF-vrijeme (npr. ispitanik koji ima smanjenje OFF-vremena od najmanje 1 sata od početne vrijednosti do mjerne točke ishoda) (Tablica 3), tako i za većinu sekundarnih mjera ishoda iz dnevnika pacijenata.

Srednja vrijednost smanjenja apsolutnog OFF-vremena od početnih vrijednosti do mjerne točke ishoda, dobivena metodom najmanjih kvadrata (*LS mean*), u skupini entakapona iznosila je -78,7 minuta. Razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene OFF-vremena između skupine koja je primala entakapon i skupine koja je primala placebo u Ispitivanju 1 iznosila je -30,5 minuta. Razlika u LS srednjoj vrijednosti promjene OFF-vremena između skupine koja je primala opikapon 50 mg i skupine koja je primala entakapon iznosila je -24,8 minuta, te je pokazana neinferirnost opikapona 50 mg prema entakaponu (95% CI: -61,4; 11,8).

Tablica 2 – Promjena u apsolutnom OFF- i ON-vremenu (u minutama) od početne vrijednosti do mjerne točke ishoda

Lijek	N	LS srednja vrijednost	95% CI	p-vrijednost
<u>Ispitivanje 1</u>				
Promjena u OFF-vremenu				
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
Promjena u ukupnom ON-vremenu bez problematičnih diskinezija^a				
Placebo	121	40,0	--	--
OPC 5 mg	122	75,6	--	--
OPC 25 mg	119	78,6	--	--

Lijek	N	LS srednja vrijednost	95% CI	p-vrijednost
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
Ispitivanje 2				
Promjena u OFF-vremenu				
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
Promjena u ukupnom ON-vremenu bez problematičnih diskinezija^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

CI = interval pouzdanosti; LS srednja vrijednost = srednja vrijednost dobivena metodom najmanjeg kvadrata; N = broj postojećih vrijednosti; OPC = opikapon;

a. ON-vrijeme bez problematičnih diskinezija=ON-vrijeme s neproblematičnim diskinezijama + ON-vrijeme bez diskinezija

Tablica 3 – omjeri respondera s obzirom na OFF-vrijeme u mjernoj točki ishoda

Tip odgovora	Placebo (N=121)	Entakapon (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Ispitivanje 1					
Smanjenje OFF-vremena					
Responderi, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Razlika u odnosu na placebo					
p-vrijednost (95% CI)	--	0,1845 (-0,039; 0,209)	0,2851 (-0,056; 0,193)	0,1176 (-0,025; 0,229)	0,0036 (0,065; 0,316)
Ispitivanje 2					
Smanjenje OFF-vremena					
Responderi, n (%)	65 (47,8)	NP	NP	74 (59,2)	89 (59,3)
Razlika u odnosu na placebo					
p-vrijednost (95% CI)	--	--	--	0,0506 (0,001; 0,242)	0,0470 (0,003; 0,232)

CI = interval pouzdanosti; N = ukupni broj bolesnika; n = broj bolesnika s dostupnim podacima; NP = nije primjenjivo; OPC = opikapon

Napomena: Responder je bolesnik koji je imao smanjenje od najmanje 1 sata u apsolutnom OFF-vremenu (responder s obzirom na OFF-vrijeme).

Rezultati nastavka otvorenih ispitivanja u trajanju od 1 godine na 862 bolesnika koji su nastavili liječenjem iz dvostruko slijepih ispitivanja (Otvoreno ispitivanje 1 i Otvoreno ispitivanje 2) pokazali su održavanje učinka postignutog tijekom perioda dvostruko slijepih ispitivanja. U otvorenim ispitivanjima svi bolesnici započeli su s uzimanjem doze od 25 mg opikapona u prvom tjednu ispitivanja (7 dana), neovisno o njihovom ranijem liječenju tijekom razdoblja dvostruko slijepog ispitivanja. Ako motoričke fluktuacije na kraju doze nisu bile dovoljno kontrolirane, a podnošenje lijeka je to dopuštalo, doza opikapona mogla se je povećati na 50 mg. Ako su primijećeni neprihvatljivi dopaminergički štetni događaji, bilo je potrebno prilagoditi dozu

levodope. Ako to nije bilo dovoljno za kontrolu štetnih događaja, doza opikapona mogla je postepeno biti smanjivana. Za kontrolu ostalih štetnih događaja doza levodope i/ili opikapona mogla se je prilagoditi.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja opikapona u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolesti i motoričkim fluktuacijama (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Opikapon ima nisku apsorpciju (~20%). Rezultati farmakokinetičkog ispitivanja pokazali su da se opikapon brzo apsorbira uz t_{max} od 1,0 h do 2,5 h nakon višekratnih primjena opikapona u dozi do 50 mg jedanput na dan.

Distribucija

In vitro ispitivanja s rasponom koncentracije opikapona od 0,3 do 30 µg/ml pokazala su da je vezivanje ¹⁴C-opikapona za proteine ljudske plazme visoko (99,9%) i neovisno o koncentraciji. Na vezivanje ¹⁴C-opikapona za proteine plazme nije utjecala prisutnost varfarina, diazepama, digoksina i tolbutamida, a na vezivanje ¹⁴C-varfarina, 2-¹⁴C-diazepama, ³H-digoksina i ¹⁴C-tolbutamida nije utjecala prisutnost opikapona i opikaponsulfata, glavnog metabolita u ljudi.

Nakon peroralne primjene, prividni volumen distribucije opikapona pri dozi od 50 mg iznosio je 29 l, s varijabilnošću među ispitanicima od 36%.

Biotransformacija

Čini se da je sulfatacija opikapona glavni metabolički put u ljudi, kojim nastaje nedjelatni metabolit opikaponsulfat. Ostali metabolički putevi uključuju glukuronidaciju, metilaciju i redukciju.

Nakon primjene jednokratne doze od 100 mg ¹⁴C-opikapona najveće vršne koncentracije u plazmi imali su metaboliti BIA 9-1103 (sulfat) i BIA 9-1104 (metilirani), 67,1 odnosno 20,5% AUC radioaktivnosti. Drugi metaboliti nisu pronađeni u mjerljivim koncentracijama u većini uzoraka plazme prikupljenih tijekom kliničkog ispitivanja masene bilance.

Metabolit nastao redukcijom opikapona (za kojeg je utvrđeno da je aktivni metabolit u nekliničkim ispitivanjima) sporedni je metabolit u ljudskoj plazmi i predstavlja manje od 10% ukupne sistemske izloženosti opikaponu.

U *in vitro* ispitivanjima na mikrosomima ljudske jetre primijećena je manja inhibicija CYP1A2 i CYP2B6. Sva smanjenja aktivnosti u biti su se događala pri najvišoj koncentraciji opikapona (10 µg/ml).

Opikapon je inhibirao aktivnost CYP2C8 s procijenjenom vrijednosti K_i od 0,9 µg/ml. Ispitivanje na zdravim ispitanicima pokazalo je prosječan porast brzine za 30% ali ne i opsega izloženosti rapiglinidu, supstratu za CYP2C8 (vidjeti dio 4.5).

Opikapon je smanjio aktivnost CYP2C9 kompetitivnim/miješanim modusom inhibicije. Međutim, klinička ispitivanja interakcije provedena s varfarinom nisu pokazala učinak opikapona na farmakodinamiku varfarina, supstrata za CYP2C9.

Eliminacija

U zdravim ispitanika poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) opikapona, nakon njegove višekratne primjene u dozi do 50 mg jedanput na dan, iznosio je 0,7 h do 3,2 h.

Nakon višekratne peroralne primjene opikapona, uz doziranjem jedanput na dan u rasponu od 5 do 50 mg, opikaponsulfat je imao dugu terminalnu fazu s vrijednostima poluvijeka eliminacije u rasponu od 94 do 122 h te je, kao posljedicu ovog dugog poluvijeka eliminacije, imao visok omjer akumulacije u plazmi s vrijednostima gotovo do 6,6.

Nakon peroralne primjene, prividni ukupni klirens opikapona iz tijela pri dozi od 50 mg iznosio je 22 l/h, s varijabilnošću među ispitanicima od 45%.

Nakon primjene jedne peroralne doze ¹⁴C-opikapona, glavni put izlučivanja opikapona i njegovih metabolita bio je putem stolice, na što se odnosilo 58,5% do 76,8% primijenjene radioaktivnosti (srednja vrijednost 67,2%). Preostali dio radioaktivnosti izlučio se mokraćom (srednja vrijednost 12,8%) i izdahnutim zrakom (srednja vrijednost 15,9%). U mokraći je primarni metabolit bio glukuronid opikapona, dok su nepromijenjeni lijek i ostali metaboliti općenito bili ispod granica mjerljivosti. Uglavnom, može se zaključiti da bubrezi nisu primarni put izlučivanja. Stoga se može pretpostaviti da se opikapon i njegovi metaboliti uglavnom izlučuju stolicom.

Linearnost/nelinearnost

Nakon višekratne primjene opikapona u dozi do 50 mg jedanput na dan, izloženost opikaponu povećavala se proporcionalno dozi.

Transporteri

In vitro ispitivanja pokazala su da se opikapon ne transportira pomoću OATP1B1, ali se transportira pomoću OATP1B3, a efluks transporteri su P-gp i BCRP. BIA 9-1103, njegov glavni metabolit, transportiran je pomoću OATP1B1 i OATP1B3, a efluks transporter mu je bio BCRP. BIA 9-1103 nije supstrat za efluks transporter P-gp/MDR1.

Uzimajući u obzir slobodne frakcije opikapona i BIA 9-1103 u plazmi utvrđene u kliničkim ispitivanjima, ne očekuje se interakcija s transporterima OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 i MATE2-K. Inhibicija OATP1B1 ne može se isključiti i još nije ispitana.

Starije osobe (u dobi ≥ 65 godina)

Farmakokinetika opikapona procjenjivana je u starijih ispitanika (u dobi 65-78 godina) nakon višekratne primjene doze od 30 mg tijekom 7 dana. Primijećen je porast kako, stope tako i opsega systemske izloženosti u starije populacije, ako se uspoređi s mladom populacijom. Inhibicija aktivnosti S-COMT bila je značajno povećana u starijih ispitanika. Vrijednost ovog učinka ne smatra se klinički značajnom.

Tjelesna težina

Izloženost opikaponu i tjelesna težina u rasponu od 40 do 100 kg međusobno nisu povezane.

Oštećenje funkcije jetre

Klinička iskustva s primjenom u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stupanj B prema Child-Pughovoj klasifikaciji) su ograničena. Farmakokinetika opikapona procjenjivana je u zdravih ispitanika i u bolesnika s umjerenim kroničnim oštećenjem funkcije jetre nakon primjene jedne doze od 50 mg. Bioraspoloživost opikapona bila je značajno viša u bolesnika s umjerenim kroničnim oštećenjem funkcije jetre, ali pojave koje bi mogle utjecati na sigurnost primjene nisu primjećene. Međutim, budući da je opikapon predviđen kao dodatak terapiji levodopom, može se razmotriti prilagođavanje doze na temelju mogućeg pojačanog dopaminergičkog odgovora na levodopu i s time povezane podnošljivosti. Nema kliničkog iskustva o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (stupanj C prema Child-Pughovoj klasifikaciji) (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika opikapona nije izravno procjenjivana u ispitanika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, napravljena je procijena primjene 50 mg opikapona u ispitanika uključenih u oba ispitivanja faze 3 s brzinom glomerularne filtracije od < 60 ml/min/1,73 m² (tj. umjereno oslabljene sposobnosti bubrežne eliminacije), korištenjem objedinjenih podataka za BIA 9-1103 (glavni metabolit opikapona). Razine BIA 9-1103 u plazmi nisu bile promijenjene u bolesnika s kroničnim oštećenjem funkcije bubrega te stoga nema potrebe prilagođavati dozu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci nisu ukazali na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala.

U štakora opikapon nije imao učinka na plodnost mužjaka i ženki i na prenatalni razvoj pri 22 puta većoj izloženosti od one terapijske u ljudi. U skotnih ženki kunića opikapon je bio manje podnošljiv rezultirajući s maksimalnim razinama sistemske izloženosti približne ili ispod terapijskog raspona. Iako opikapon nije negativno utjecao na embrionalni i fetalni razvoj kunića, rezultati ispitivanja ne smatraju se prediktivnima za ocjenu rizika u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

laktoza hidrat
natrijev škroboglikolat, vrsta A
kukuruzni škrob, prethodno geliran
magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina
boja *indigo carmine aluminium lake* (E132)
eritrozin (E127)
titanijev dioksid (E171)

Tinta za označivanje

šelak, titanijev dioksid (E171), propilenglikol, amonijak, simetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Boce od HDPE: 3 godine
Blisteri: 3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blisteri: Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Boce od HDPE: Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa zatvaračem od polipropilena (PP) sigurnim za djecu, koje sadrže 10, 30 ili 90 kapsula.

Blisteri OPA/Al/PVC//Al koji sadrže 10, 30 ili 90 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE U PROMET

EU/1/15/1066/002-007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bial - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA OD HDPE

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 25 mg tvrde kapsule
opikapon

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg opikapona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za više informacija pogledati u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
(samo za vanjsko pakiranje)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1066/009 10 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/010 30 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ongentys 25 mg *(samo na vanjskom pakiranju)*

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BLISTER OPA/AI/PVC//AI)

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 25 mg tvrde kapsule
opikapon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg opikapona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za više informacija pogledati u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1066/001 10 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/008 30 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ongentys 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER OPA/AI/PVC//AI

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 25 mg kapsule
opikapon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA OD HDPE

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 50 mg tvrde kapsule
opikapon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg opikapona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za više informacija pogledati u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
(samo za vanjsko pakiranje)

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1066/005 10 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/006 30 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/007 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ongentys 50 mg *(samo na vanjskom pakiranju)*

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.
(samo za vanjsko pakiranje)

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:
(samo za vanjsko pakiranje)

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (BLISTER OPA/AI/PVC//AI)

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 50 mg tvrde kapsule
opikapon

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 50 mg opikapona

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu.

Za više informacija pogledati u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 tvrdih kapsula
30 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1066/002 10 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/003 30 tvrdih kapsula
EU/1/15/1066/004 90 tvrdih kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

ongentys 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER OPA/AI/PVC//AI

1. NAZIV LIJEKA

Ongentys 50 mg kapsule
opikapon

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

BIAL

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ongentys 25 mg tvrde kapsule opikapon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ongentys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ongentys
3. Kako uzimati Ongentys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ongentys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ongentys i za što se koristi

Ongentys je lijek koji sadrži djelatnu tvar opikapon. Primjenjuje se za liječenje Parkinsonove bolesti i s njom povezanih teškoća s pokretima. Parkinsonova bolest je napredujuća bolest živčanog sustava koja uzrokuje tresenje i utječe na Vaše kretanje.

Ongentys se primjenjuje u odraslih koji već uzimaju lijekove koji sadrže levodopu i inhibitore DOPA dekarboksilaze. On pojačava učinak levodope i pomaže ublažiti simptome Parkinsonove bolesti i teškoće s pokretima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ongentys

Nemojte uzimati Ongentys:

- ako ste alergični na opikapon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (poznat pod nazivom feokromocitom) ili tumor živčanog sustava (poznat pod nazivom paragangliom) ili neki drugi tumor koji povećava rizik od jako povišenog krvnog tlaka;
- ako ste ikad imali maligni neuroleptički sindrom, rijetku reakciju na antipsihotičke lijekove
- ako ste ikad imali rijetki mišićni poremećaj koji se naziva rabdomioliza koji nije bio uzrokovan ozljedom;
- ako uzimate određene antidepresive koji se nazivaju inhibitori monoamino oksidaze (MAO) (npr. fenelzin, tranilcipromin ili moklobemid). Upitajte svog liječnika ili ljekarnika smijete li uzimati Vaš antidepresiv i Ongentys.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ongentys:

- ako imate teške probleme s jetrom i izgubili ste apetit, tjelesnu težinu, pojavila Vam se slabosti ili iscrpljenosti unutar kratkog vremena. Vaš liječnik će možda trebati razmotriti promjenu u liječenju.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste Vi ili netko od Vaše obitelji/njegovatelja primijetili da ste razvili poriv ili jaku potrebu da se ponašate na način koji za Vas nije uobičajen ili se ne možete oduprijeti porivu, nagonu ili iskušenju da se upustite u neke radnje koje mogu naštetiti Vama osobno ili drugima. Takvo ponašanje naziva se „poremećaj kontrole poriva” i može uključivati: ovisničko kockanje, neuobičajeno jak spolni nagon ili pojačanu zaokupljenost seksualnim mislima ili osjećajima. Ovakvo ponašanje zabilježeno je i u bolesnika koji su uzimali druge lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti. Vaš će liječnik možda trebati preispitati je li Vaše liječenje odgovarajuće.

Drugi lijekovi koji sadrže levodopu

Budući da ćete Ongentys uzimati s drugim lijekovima koji sadrže levodopu, molimo da pažljivo pročitate uputu o lijeku za te lijekove.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek jer on nije ispitan u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Ongentys

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- lijekove za depresiju ili tjeskobu poput venlafaksina, maprotilina i dezipramina. Uzimanje Ongentysa s tim lijekovima može povećati rizik od nuspojava. Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu terapiju;
- safinamidi koji se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti. Nema iskustava s istodobnim uzimanjem Ongentysa i safinamida. Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu terapiju;
- repaglinid koji se uzima kod šećerne bolesti. Uzimanje Ongentysa s repaglinidom, tj. u isto vrijeme, može pojačati učinak repaglinida;
- lijekove za liječenje astme poput rimiterola ili izoprenalina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje alergijskih reakcija poput adrenalina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje zatajivanja srca poput dobutamina, dopamina ili dopeksamina; Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove za liječenje povišene razine kolesterola poput rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina ili pravastatina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji utječu na imunološki sustav poput metotreksata. Ongentys može pojačati njihov učinak.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li Ongentys u majčino mlijeko u ljudi. Budući da se rizik za novorođenče/dojenče ne može isključiti, za vrijeme liječenja Ongentysom trebate prekinuti s dojenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ongentys, kad se uzima s levodopom, može uzrokovati da osjećate ošamućenost, omaglicu, ili pospanost. Ako osjetite ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Ongentys sadrži laktozu

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite mu se prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Ongentys

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 50 mg jedanput na dan.
Ongentys je najbolje uzeti prije spavanja.

Uzmete Ongentys najmanje jedan sat prije ili nakon što uzmete lijek koji sadrži levodopu.

Ongentys se primjenjuje kroz usta.
Kapsule progutajte cijele s čašom vode.

Doze ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Kada počnete uzimati Ongentys može biti potrebno prilagoditi doze ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Slijedite upute koje Vam je dao Vaš liječnik.

Ako uzmete više Ongentysa nego što ste trebali

Ako uzmete više Ongentysa nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ili otidite u bolnicu. Uzmite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu. To će liječniku pomoći prepoznati lijek koji ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Ongentys

Ako ste zaboravili uzeti jednu dozu lijeka, trebate nastaviti s liječenjem tako što ćete sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ongentys

Nemojte prestati uzimati Ongentys, osim ako Vam to nije odredio liječnik, jer bi Vam se simptomi mogli pogoršati.

Ako prestanete uzimati Ongentys, možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu ostalih lijekova koje uzimate za liječenje Parkinsonove bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave uzrokovane Ongentysom obično su blage do umjerene i javljaju se većinom unutar prvih tjedana liječenja. Neke nuspojave mogu biti uzrokovane pojačanim učincima primjene Ongentysa zajedno s levodopom.

Odmah se obratite svom liječniku ako osjetite bilo koju nuspojavu na početku liječenja. Mnoge nuspojave mogu se ukloniti tako da Vam liječnik prilagodi dozu lijeka koji sadrži levodopu.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba:

- nehotični i nekontrolirani, ili otežani i bolni pokreti

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- zatvor
- suha usta
- povraćanje
- povećane razine enzima (kreatin kinaze) u krvi
- mišićni grčevi
- omaglica
- glavobolja

- pospanost
- otežano uspjavanje i održavanje spavanja
- neobični snovi
- osjećanje ili viđenje stvari koje ne postoje (halucinacije)
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- osjećaj lupanja srca ili nepravilni otkucaji srca
- začepljenost uha
- suhe oči
- bol ili oticanje trbuha
- loša probava
- gubitak na težini
- gubitak apetita
- povišene razine triglicerida (masnoća) u krvi
- mišićni trzaji, ukočenost ili bol
- bol u rukama ili nogama
- promijenjeni osjet okusa
- prekomjerni tjelesni pokreti
- nesvjestica
- tjeskoba
- potištenost
- čujenje stvari koje ne postoje
- noćne more
- poremećaj spavanja
- neuobičajena boja mokraće
- potreba za buđenjem zbog mokrenja tijekom noći
- nedostatak zraka
- visoki ili niski krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ongentys

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci/blisteru/kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blisteri: Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Boce: Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ongentys sadrži

- Djelatna tvar je opikapon. Jedna kapsula sadrži 25 mg opikapona.
- Drugi sastojci su:

- sadržaj kapsule: laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat (vrsta A), prethodno gelirani kukuruzni škrob i magnezijev stearat
- ovojnica kapsule: želatina, boja *indigo carmine aluminium lake* (E132), eritrozina (E127) i titanijev dioksid (E171)
- tinta za označivanje: šelak, propilenglikol, amonijak, boja *indigo carmine aluminium* (E132)

Kako Ongentys izgleda i sadržaj pakiranja

Ongentys 25 mg tvrde kapsule su svijetloplave boje, duge oko 19 mm, s otisnutim „OPC 25” i „Bial” na kapsuli.

Kapsule su pakirane u bocama ili blisterima.

Boce: 10 ili 30 kapsula.

Blisteri: 10 ili 30 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Bial - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

tel: +351 22 986 61 00

faks: +351 22 986 61 90

e-mail: info@bial.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Deutschland/Eesti/Ελλάδα/France/

Hrvatska/Ireland/Ísland/Italia/Κύπρος/Latvija/

Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/

România/Slovenija/Slovenská republika/

Suomi/Finland/Sverige/United Kingdom

BIAL - Portela & C^a, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh: + 351 22 986 61 00

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 94 443 80 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ongentys 50 mg tvrde kapsule opikapon

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ongentys i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ongentys
3. Kako uzimati Ongentys
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ongentys
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ongentys i za što se koristi

Ongentys je lijek koji sadrži djelatnu tvar opikapon. Primjenjuje se za liječenje Parkinsonove bolesti i s njom povezanih teškoća s pokretima. Parkinsonova bolest je napredujuća bolest živčanog sustava koja uzrokuje tresenje i utječe na Vaše kretanje.

Ongentys se primjenjuje u odraslih koji već uzimaju lijekove koji sadrže levodopu i inhibitore DOPA dekarboksilaze. On pojačava učinak levodope i pomaže ublažiti simptome Parkinsonove bolesti i teškoće s pokretima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ongentys

Nemojte uzimati Ongentys:

- ako ste alergični na opikapon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6);
- ako imate tumor nadbubrežne žlijezde (poznat pod nazivom feokromocitom) ili tumor živčanog sustava (poznat pod nazivom paragangliom) ili neki drugi tumor koji povećava rizik od jako povišenog krvnog tlaka;
- ako ste ikad imali maligni neuroleptički sindrom, rijetku reakciju na antipsihotičke lijekove
- ako ste ikad imali rijetki mišićni poremećaj koji se naziva rabdomioliza koji nije bio uzrokovan ozljedom;
- ako uzimate određene antidepresive koji se nazivaju inhibitori monoamino oksidaze (MAO) (npr. fenelzin, tranilcipromin ili moklobemid). Upitajte svog liječnika ili ljekarnika smijete li uzimati Vaš antidepresiv i Ongentys.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ongentys:

- ako imate teške probleme s jetrom i izgubili ste apetit, tjelesnu težinu, pojavila Vam se slabosti ili iscrpljenosti unutar kratkog vremena. Vaš liječnik će možda trebati razmotriti promjenu u liječenju.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako ste Vi ili netko od Vaše obitelji/njegovatelja primijetili da ste razvili poriv ili jaku potrebu da se ponašate na način koji za Vas nije uobičajen ili se ne možete oduprijeti porivu, nagonu ili iskušenju da se upustite u neke radnje koje mogu naštetiti Vama osobno ili drugima. Takvo ponašanje naziva se „poremećaj kontrole poriva” i može uključivati: ovisničko kockanje, neuobičajeno jak spolni nagon ili pojačanu zaokupljenost seksualnim mislima ili osjećajima. Ovakvo ponašanje zabilježeno je i u bolesnika koji su uzimali druge lijekove za liječenje Parkinsonove bolesti. Vaš će liječnik možda trebati preispitati je li Vaše liječenje odgovarajuće.

Drugi lijekovi koji sadrže levodopu

Budući da ćete Ongentys uzimati s drugim lijekovima koji sadrže levodopu, molimo da pažljivo pročitate uputu o lijeku za te lijekove.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati ovaj lijek jer on nije ispitan u tim dobnim skupinama.

Drugi lijekovi i Ongentys

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate:

- lijekove za depresiju ili tjeskobu poput venlafaksina, maprotilina i dezipramina. Uzimanje Ongentysa s tim lijekovima može povećati rizik od nuspojava. Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu terapiju;
- safinamidi koji se koristi u liječenju Parkinsonove bolesti. Nema iskustava s istodobnim uzimanjem Ongentysa i safinamida. Vaš će liječnik možda morati prilagoditi Vašu terapiju;
- repaglinid koji se uzima kod šećerne bolesti. Uzimanje Ongentysa s repaglinidom, tj. u isto vrijeme, može pojačati učinak repaglinida;
- lijekove za liječenje astme poput rimiterola ili izoprenalina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje alergijskih reakcija poput adrenalina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje zatajivanja srca poput dobutamina, dopamina ili dopeksamina; Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove za liječenje povišene razine kolesterola poput rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina ili pravastatina. Ongentys može pojačati njihov učinak;
- lijekove koji utječu na imunološki sustav poput metotreksata. Ongentys može pojačati njihov učinak.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Nije poznato prelazi li Ongentys u majčino mlijeko u ljudi. Budući da se rizik za novorođenče/dojenče ne može isključiti, za vrijeme liječenja Ongentysom trebate prekinuti s dojenjem.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ongentys, kad se uzima s levodopom, može uzrokovati da osjećate ošamućenost, omaglicu, ili pospanost. Ako osjetite ove nuspojave, nemojte upravljati vozilima ili raditi sa strojevima.

Ongentys sadrži laktozu

Ako vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite mu se prije nego uzmete ovaj lijek.

3. Kako uzimati Ongentys

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je 50 mg jedanput na dan.

Ongentys je najbolje uzeti prije spavanja.

Uzmite Ongentys najmanje jedan sat prije ili nakon što uzmete lijek koji sadrži levodopu.

Ongentys se primjenjuje kroz usta.

Kapsule progutajte cijele s čašom vode.

Doze ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti

Kada počnete uzimati Ongentys može biti potrebno prilagoditi doze ostalih lijekova za liječenje Parkinsonove bolesti. Slijedite upute koje Vam je dao Vaš liječnik.

Ako uzmete više Ongentysa nego što ste trebali

Ako uzmete više Ongentysa nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ili otidite u bolnicu. Uzmite sa sobom pakiranje lijeka i ovu uputu. To će liječniku pomoći prepoznati lijek koji ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti Ongentys

Ako ste zaboravili uzeti jednu dozu lijeka, trebate nastaviti s liječenjem tako što ćete sljedeću dozu uzeti prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Ongentys

Nemojte prestati uzimati Ongentys, osim ako Vam to nije odredio liječnik, jer bi Vam se simptomi mogli pogoršati.

Ako prestanete uzimati Ongentys, možda će Vaš liječnik morati prilagoditi dozu ostalih lijekova koje uzimate za liječenje Parkinsonove bolesti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave uzrokovane Ongentysom obično su blage do umjerene i javljaju se većinom unutar prvih tjedana liječenja. Neke nuspojave mogu biti uzrokovane pojačanim učincima primjene Ongentysa zajedno s levodopom.

Odmah se obratite svom liječniku ako osjetite bilo koju nuspojavu na početku liječenja. Mnoge nuspojave mogu se ukloniti tako da Vam liječnik prilagodi dozu lijeka koji sadrži levodopu.

Obratite se svom liječniku što je prije moguće ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Vrlo često: mogu se javiti kod više od 1 na 10 osoba:

- nehotični i nekontrolirani, ili otežani i bolni pokreti

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba:

- zatvor
- suha usta
- povraćanje
- povećane razine enzima (kreatin kinaze) u krvi
- mišićni grčevi
- omaglica
- glavobolja
- pospanost
- otežano uspavljivanje i održavanje spavanja

- neobični snovi
- osjećanje ili viđenje stvari koje ne postoje (halucinacije)
- pad krvnog tlaka pri ustajanju koji uzrokuje omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba:

- osjećaj lupanja srca ili nepravilni otkucaji srca
- začepljenost uha
- suhe oči
- bol ili oticanje trbuha
- loša probava
- gubitak na težini
- gubitak apetita
- povišene razine triglicerida (masnoća) u krvi
- mišićni trzaji, ukočenost ili bol
- bol u rukama ili nogama
- promijenjeni osjet okusa
- prekomjerni tjelesni pokreti
- nesvjestica
- tjeskoba
- potištenost
- čujenje stvari koje ne postoje
- noćne more
- poremećaj spavanja
- neuobičajena boja mokraće
- potreba za buđenjem zbog mokrenja tijekom noći
- nedostatak zraka
- visoki ili niski krvni tlak

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ongentys

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci/blisteru/kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blisteri: Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Boce: Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ongentys sadrži

- Djelatna tvar je opikapon. Jedna kapsula sadrži 50 mg opikapona.
- Drugi sastojci su:
 - o sadržaj kapsule: laktoza hidrat, natrijev škroboglikolat (vrsta A), prethodno gelirani kukuruzni škrob i magnezijev stearat

- ovojnica kapsule: želatina, boja *indigo carmine aluminium lake* (E132), eritrozin (E127) i titanijev dioksid (E171)
- tinta za označivanje: šelak, titanijev dioksid (E171), propilenglikol, amonijak, simetikon

Kako Ongentys izgleda i sadržaj pakiranja

Ongentys 50 mg tvrde kapsule su tamnoplave boje, duge oko 19 mm, s otisnutim „OPC 50” i „Bial” na kapsuli.

Kapsule su pakirane u bocama ili blisterima.

Boce: 10, 30 ili 90 kapsula.

Blisteri: 10, 30 ili 90 kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Bial - Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

tel: +351 22 986 61 00

faks: +351 22 986 61 90

e-mail: info@bial.com

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Deutschland/Eesti/Ελλάδα/France/

Hrvatska/Ireland/Ísland/Italia/Κύπρος/Latvija/

Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Polska/Portugal/

România/Slovenija/Slovenská republika/

Suomi/Finland/Sverige/United Kingdom

BIAL - Portela & C^a, S.A.

Tél/Tel/Тел./Tlf/Tηλ/Σίμι/Puh: + 351 22 986 61 00

España

Laboratorios BIAL, S.A.

Tel: + 34 94 443 80 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:

<http://www.ema.europa.eu>.