

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comtess 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di entacapone.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,53 mg di lecitina di soia e 7,9 mg di sodio come costituente degli eccipienti.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa rivestita con film ovale, biconvessa, di colore bruno-arancio con la scritta "COMT" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Entacapone, in aggiunta alle preparazioni standard a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa, è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" e che non possono essere stabilizzati con le suddette combinazioni.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Entacapone deve essere usato solo in associazione alle preparazioni a base di levodopa/benserazide o levodopa/carbidopa. Le informazioni per l'utilizzo di queste preparazioni a base di levodopa sono valide anche per l'uso in associazione ad entacapone.

Posologia

Una compressa da 200 mg viene assunta con ciascuna dose di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi. La dose massima raccomandata è 200 mg dieci volte al giorno, cioè 2.000 mg di entacapone.

Entacapone potenzia gli effetti della levodopa. Quindi, per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa, ad esempio discinesia, nausea, vomito e allucinazioni, è spesso necessario aggiustare il dosaggio della levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento con entacapone. La dose giornaliera di levodopa può essere ridotta del 10–30% circa, prolungando l'intervallo tra le dosi e/o riducendo la quantità di levodopa ad ogni somministrazione, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente.

Se si interrompe il trattamento con entacapone, occorre aggiustare il dosaggio delle altre terapie antiparkinson, in particolare della levodopa, per raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi parkinsoniani.

Entacapone aumenta leggermente (5–10%) la biodisponibilità della levodopa contenuta nelle preparazioni standard di levodopa/benserazide rispetto alle preparazioni standard di levodopa/carbidopa. Quindi, i pazienti che stanno assumendo preparazioni standard a base di levodopa/benserazide possono richiedere una riduzione maggiore del dosaggio di levodopa quando viene iniziato il trattamento con entacapone.

Insufficienza renale

L'insufficienza renale non modifica la farmacocinetica di entacapone e non è necessario alcun aggiustamento posologico. Tuttavia, per i pazienti in dialisi, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le dosi (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Vedere paragrafo 4.3.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento posologico di entacapone per gli anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Comtess nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Entacapone viene somministrato per via orale e contemporaneamente ad ogni somministrazione di levodopa/carbidopa o levodopa/benserazide.

Entacapone può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2)

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica.
- Feocromocitoma.
- Uso concomitante di entacapone e degli inibitori non selettivi delle monoamino-ossidasi (MAO-A e MAO-B, ad es. fenelzina, tranilcipromina).
- Uso concomitante di un inibitore selettivo delle MAO-A con un inibitore selettivo delle MAO-B in associazione ad entacapone (vedere paragrafo 4.5).
- Storia precedente di sindrome neurolettica maligna (NMS) e/o rabdomiolisi di origine non traumatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In pazienti con malattia di Parkinson si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o a sindrome neurolettica maligna (NMS).

La NMS, compresa la rabdomiolisi e l'ipertermia, è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclonia, tremore), cambiamenti dello stato mentale (es. agitazione, confusione, coma), ipertermia, disfunzioni del sistema nervoso autonomo (tachicardia, instabilità della pressione sanguigna) ed elevati livelli serici di creatinfosfochinasi. In casi particolari, solo alcuni di questi segni e/o sintomi possono risultare manifesti.

Negli studi clinici controllati in cui entacapone è stato interrotto improvvisamente, non sono stati riportati casi né di NMS né di rabdomiolisi in associazione al trattamento con entacapone. Dall'immissione in commercio sono stati riportati isolati casi di NMS, che si sono verificati soprattutto dopo improvvisa riduzione o interruzione del trattamento con entacapone e con altri medicinali dopaminergici concomitanti. Quando necessario, l'interruzione del trattamento con

entacapone e con altri medicinali dopaminergici deve avvenire progressivamente e, qualora si verificassero segni e/o sintomi nonostante la graduale interruzione del trattamento con entacapone, potrebbe essere necessario un incremento del dosaggio della levodopa.

La terapia con entacapone deve essere somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica.

A causa del suo meccanismo d'azione, entacapone può interferire con il metabolismo dei medicinali contenenti un gruppo catecolico e potenziarne l'azione. Pertanto entacapone va somministrato con cautela ai pazienti in trattamento con i medicinali metabolizzati dalle catecol-O-metil transferasi (COMT), quali ad esempio rimeterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa e apomorfina (vedere anche paragrafo 4.5).

Entacapone viene sempre somministrato in aggiunta al trattamento con levodopa. Quindi le precauzioni che si applicano al trattamento con levodopa vanno tenute in considerazione anche per il trattamento con entacapone. Entacapone aumenta la biodisponibilità della levodopa contenuta nelle preparazioni standard di levodopa/benserazide maggiormente (5-10%) rispetto alle preparazioni standard di levodopa/carbidopa. Di conseguenza, le reazioni avverse dopaminergiche possono essere più frequenti quando entacapone è aggiunto al trattamento con levodopa/benserazide (vedere anche paragrafo 4.8). Per ridurre le reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa, è spesso necessario aggiustare il dosaggio della levodopa nei primi giorni o nelle prime settimane di trattamento con entacapone, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Entacapone può peggiorare l'ipotensione ortostatica indotta dalla levodopa. Entacapone deve essere somministrato con cautela ai pazienti che stanno assumendo altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica.

Negli studi clinici, le reazioni avverse dopaminergiche, es. discinesia, sono risultate più frequenti nei pazienti in trattamento con entacapone e agonisti dopaminergici (es. bromocriptina), selegilina o amantadina, rispetto a quelli in trattamento con placebo e la stessa combinazione. Potrebbe essere necessario aggiustare le dosi degli altri medicinali antiparkinson quando si inizia il trattamento con entacapone.

Entacapone in associazione con levodopa è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso in pazienti con malattia di Parkinson e quindi si deve usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari (vedere anche paragrafo 4.7).

Nei pazienti che abbiano manifestato episodi di diarrea si raccomanda il monitoraggio del peso corporeo per evitare una potenziale perdita eccessiva di peso. La diarrea persistente o prolungata che appare durante l'uso di entacapone, può essere un segno di colite. In caso di diarrea persistente o prolungata, si deve sospendere il medicinale e prendere in considerazione l'eventualità di procedere con indagini e una terapia medica appropriate.

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi si prende cura di loro devono essere consapevoli che nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici, come Comtess in associazione a levodopa, possono verificarsi sintomi comportamentali da disturbi del controllo degli impulsi, comprendenti gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva. Se si sviluppano questi sintomi, si raccomanda di rivedere il trattamento.

Per i pazienti che manifestano anoressia progressiva, astenia e diminuzione di peso in un arco di tempo relativamente breve, si deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un controllo medico generale, incluso il controllo della funzionalità epatica.

Comtess contiene lecitina di soia. Pazienti con ipersensibilità alle arachidi o alla soia, non devono usare questo medicinale.

Questo medicinale contiene 7,9 mg di sodio per compressa. La dose massima giornaliera raccomandata (10 compresse) contiene 79 mg di sodio, equivalenti al 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si è osservata alcuna interazione tra entacapone e carbidopa con lo schema di trattamento consigliato. Le interazioni farmacocinetiche con benserazide non sono state studiate.

Negli studi a dosi singole in volontari sani, non si è osservata alcuna interazione tra entacapone e imipramina, né tra entacapone e moclobemide. Analogamente, negli studi a dosi ripetute in pazienti affetti da malattia di Parkinson, non si sono osservate interazioni tra entacapone e selegilina. Tuttavia, è ancora limitata l'esperienza clinica dell'uso di entacapone con parecchi altri medicinali, tra cui gli inibitori delle MAO-A, gli antidepressivi triciclici, gli inibitori del reuptake della noradrenalina, come desipramina, maprotilina e venlafaxina, i medicinali che vengono metabolizzati dalle COMT (es. composti contenenti un gruppo catecolico: rimiterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina e paroxetina). Si deve usare cautela quando questi medicinali vengono usati in associazione ad entacapone (vedere anche paragrafi 4.3 e 4.4).

Entacapone può essere usato con selegilina (inibitore selettivo MAO-B), ma la dose giornaliera di selegilina non deve superare i 10 mg.

Entacapone può formare chelati con il ferro nel tratto gastrointestinale. Entacapone e le preparazioni a base di ferro devono essere assunti a distanza almeno di 2–3 ore (vedere paragrafo 4.8).

Entacapone si lega al sito di legame II dell'albumina umana a cui si legano anche parecchi altri medicinali, inclusi diazepam e ibuprofene. Non sono stati condotti studi clinici di interazione con diazepam e medicinali antiinfiammatori non steroidei. Considerando gli studi *in vitro*, non si prevedono spiazzamenti significativi a concentrazioni terapeutiche.

A causa dell'affinità dimostrata *in vitro* nei confronti del citocromo P450 2C9 (vedere paragrafo 5.2), entacapone può potenzialmente interferire con i medicinali il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'isomero S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione condotto nei volontari sani, entacapone non ha modificato i livelli plasmatici di S-warfarin, mentre il valore dell'AUC per l'isomero R-warfarin è aumentato in media del 18% [CI₉₀ 11-26%]. I valori di INR sono aumentati in media del 13% [CI₉₀ 6-19%]. Pertanto, nei pazienti in trattamento con warfarin, si raccomanda di effettuare i controlli del valore di INR quando si inizia la somministrazione di entacapone.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non si sono osservati evidenti effetti teratogeni né effetti fetotossici primari negli studi condotti in animali in cui i livelli di esposizione ad entacapone erano marcatamente superiori ai livelli terapeutici. Poiché non vi è alcuna esperienza nelle donne gravide, entacapone non deve essere usato durante la gravidanza.

Allattamento

Dagli studi negli animali è risultato che l'entacapone viene escreto nel latte. Non è nota la sicurezza di entacapone nei neonati. Le donne non devono allattare durante il trattamento con entacapone.

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

Comtess in associazione con levodopa può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Entacapone può, somministrato in associazione alla levodopa, causare capogiri e ortostatismo sintomatico. Pertanto è necessario prestare cautela nella guida e nell'utilizzo di macchinari.

Pazienti in trattamento con entacapone in associazione con levodopa che presentino episodi di sonnolenza e/o di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere qualsiasi attività in cui una alterata attenzione potrebbe esporre loro stessi o gli altri a seri rischi o a morte (per es. l'uso di macchine), fino a che tali episodi ricorrenti non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti causate da entacapone sono legate all'aumento dell'attività dopaminergica e si verificano più comunemente all'inizio del trattamento. La riduzione del dosaggio della levodopa diminuisce la gravità e la frequenza di tali reazioni. Altre reazioni avverse rilevanti sono rappresentate da sintomi gastrointestinali, tra cui nausea, vomito, dolore addominale, stitichezza e diarrea. Le urine possono assumere una colorazione marrone-rossiccia a causa dell'entacapone, ma questo rappresenta un fenomeno innocuo.

Le reazioni avverse causate da entacapone sono in genere di intensità da lieve a moderata. Negli studi clinici le reazioni avverse più comuni che hanno portato all'interruzione del trattamento con entacapone sono stati segnalati principalmente i sintomi gastrointestinali (es. diarrea, 2,5%) e l'aumento delle reazioni avverse dopaminergiche legate alla levodopa (es. discinesia, 1,7%).

Discinesia (27%), nausea (11%), diarrea (8%), dolori addominali (7%) e secchezza delle fauci (4,2%) sono risultati significativamente più frequenti con entacapone che con placebo in un pool di dati ottenuti da studi clinici che hanno coinvolto 406 pazienti trattati con il farmaco attivo e 296 pazienti trattati con placebo.

Alcune delle reazioni avverse, quali discinesia, nausea e dolori addominali, possono essere più frequenti con dosi più alte di entacapone (da 1.400 a 2.000 mg al giorno) che con dosi minori.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse, elencate sotto nella tabella 1, sono state raccolte sia dagli studi clinici sia dalle segnalazioni successive all'immissione in commercio di entacapone.

Tabella 1 Reazioni avverse*

Disturbi psichiatrici	
Comune:	Insonnia, allucinazioni, confusione, paroniria
Molto raro:	Agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Discinesia
Comune:	Peggioramento del parkinsonismo, capogiri, distonia, ipercinesia
Patologie cardiache**	
Comune:	Eventi ischemici cardiaci diversi dall'infarto miocardico (per es. angina pectoris)
Non comune:	Infarto miocardico
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea
Comune:	Diarrea, dolori addominali, secchezza delle fauci, stitichezza, vomito
Molto raro:	Anoressia

Non nota:	Colite
Patologie epatobiliari	
Raro:	Valori anomali dei test di funzionalità epatica
Non nota:	Epatite principalmente di tipo colestatico (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Raro:	Rash eritematoso o maculopapuloso
Molto raro:	Orticaria
Non nota:	Alterazione del colore di pelle, capelli, barba e unghie
Patologie renali e urinarie	
Molto comune:	Alterazione del colore delle urine
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune:	Spossatezza, aumento della sudorazione, cadute
Molto raro:	Diminuzione di peso

* Le reazioni avverse sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti e secondo la seguente scala convenzionale: Molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, poiché non si può ottenere nessuna valutazione affidabile dagli studi clinici o dagli studi epidemiologici).

** Le percentuali di incidenza dell'infarto miocardico e di altri eventi ischemici cardiaci (0,43% e 1,54%, rispettivamente) derivano da un'analisi di 13 studi in doppio cieco che hanno coinvolto 2.082 pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che assumevano entacapone.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In casi isolati entacapone in associazione con levodopa è stato associato a eccessiva sonnolenza giornaliera e ad episodi di attacchi di sonno improvviso.

Disturbi del controllo degli impulsi: nei pazienti trattati con dopamino-agonisti e/o altri trattamenti dopaminergici, come Comtess in associazione a levodopa, possono verificarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati isolati casi di NMS, che si sono verificati dopo improvvisa riduzione o interruzione del trattamento con entacapone e con altri trattamenti dopaminergici.

Sono stati segnalati isolati casi di rabdomiolisi.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

I dati di post-marketing includono casi isolati di sovradosaggio in cui la dose giornaliera massima di entacapone è stata segnalata pari a 16.000 mg. I sintomi e i segni acuti in questi casi di sovradosaggio includevano confusione, diminuzione dell'attività, sonnolenza, ipotonia, alterazione del colore della pelle e orticaria. In caso di sovradosaggio acuto il trattamento è sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre sostanze dopaminergiche, codice ATC: N04BX02

Entacapone appartiene ad una nuova classe terapeutica, gli inibitori delle catecol-O-metil transferasi (COMT). E' un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. Entacapone riduce la metabolizzazione di levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), per inibizione dell'enzima COMT. Questo determina un aumento della AUC della levodopa. La quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Entacapone prolunga così la risposta clinica alla levodopa.

Entacapone inibisce l'enzima COMT principalmente nei tessuti periferici. L'inibizione delle COMT nei globuli rossi è strettamente correlata alle concentrazioni plasmatiche di entacapone, il che indica chiaramente la reversibilità dell'inibizione delle COMT.

Studi clinici

In due studi di fase III in doppio cieco, condotti in un totale di 376 pazienti affetti da malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose", entacapone o placebo sono stati somministrati con ciascuna dose delle preparazioni di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi. I risultati sono elencati nella tabella 2. Nello studio I, il periodo giornaliero "on" (in ore) è stato calcolato dai diari quotidiani e nello studio II è stata calcolata la proporzione del periodo giornaliero "on".

Tabella 2: Periodo giornaliero "on" (Media + D.S.)

Studio I: periodo giornaliero "on" (h)			
	Entacapone (n=85)	Placebo (n=86)	Differenza
Basale	9,3±2,2	9,2±2,5	
Settimana 8-24	10,7±2,2	9,4±2,6	1 h 20 min (8,3%) CI _{95%} 45 min, 1 h 56 min
Studio II: proporzione del periodo giornaliero "on" (%)			
	Entacapone (n=103)	Placebo (n=102)	Differenza
Basale	60,0±15,2	60,8±14,0	
Settimana 8-24	66,8±14,5	62,8±16,80	4,5% (0 h 35 min) CI _{95%} 0,93%; 7,97%

Si sono osservate corrispondenti diminuzioni del periodo "off".

Nello studio I, la percentuale di cambiamento rispetto al basale del periodo "off" è risultata pari a -24% nel gruppo trattato con entacapone, e dello 0% nel gruppo trattato con placebo. I corrispondenti dati nello studio II sono risultati pari a -18% e -5%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo

Assorbimento

L'assorbimento di entacapone è caratterizzato da un'elevata variabilità intra e interindividuale.

La concentrazione plasmatica al picco (C_{max}) viene in genere raggiunta circa un'ora dopo l'ingestione di una compressa di entacapone da 200 mg. La sostanza è soggetta ad un consistente metabolismo di primo passaggio. La biodisponibilità di entacapone è circa del 35% dopo la somministrazione di una dose orale. Il cibo non modifica in maniera significativa l'assorbimento di entacapone.

Distribuzione

Dopo l'assorbimento a livello del tratto gastrointestinale, entacapone viene distribuito rapidamente nei tessuti periferici, con un volume di distribuzione di 20 litri allo stato stazionario (steady state,

V_{dss}). Circa il 92% della dose viene eliminato durante la fase β , con una breve emivita di eliminazione pari a 30 minuti. La clearance totale di entacapone è di circa 800 ml/min.

Entacapone si lega fortemente alle proteine plasmatiche, principalmente all'albumina. Nel plasma umano, la frazione non legata è pari a circa il 2,0% nell'intervallo di concentrazioni terapeutiche. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non spiazzata altre sostanze fortemente legate (quali warfarina, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), né viene spiazzata in maniera significativa da alcuna di queste sostanze alle concentrazioni terapeutiche o a concentrazioni superiori.

Biotrasformazione

Una piccola quantità di entacapone, l'isomero (E), viene convertito nell'isomero (Z). L'isomero (E) rappresenta il 95% dell'AUC di entacapone. Il rimanente 5% è dato dall'isomero (Z) e da tracce di altri metaboliti.

I dati di studi condotti *in vitro* su preparazioni di microsomi epatici umani indicano che entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 (IC₅₀ ~4 μ M). Entacapone ha dimostrato una bassa o nessuna attività inibitoria per altri tipi di isoenzimi P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19) (vedere paragrafo 4.5).

Eliminazione

L'eliminazione di entacapone segue principalmente vie metaboliche non renali. Si ritiene che l'80–90% della dose sia escreta nelle feci, sebbene ciò non sia stato confermato nell'uomo. Circa il 10–20% è escreto nelle urine. Nelle urine sono presenti solo tracce di entacapone immutato. La quota principale (95%) del prodotto escreto nelle urine è coniugato con l'acido glucuronico. Solo l'1% circa dei metaboliti individuati nelle urine derivano da un processo ossidativo.

Caratteristiche nei pazienti

Le proprietà farmacocinetiche di entacapone sono simili sia nei giovani che negli anziani. Il metabolismo del medicinale risulta rallentato nei pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (Child-Pugh di Classe A e B), che si traduce in una maggiore concentrazione di entacapone nel plasma nelle fasi sia di assorbimento che di eliminazione (vedere paragrafo 4.3). L'insufficienza renale non modifica la farmacocinetica di entacapone. Tuttavia, per i pazienti in dialisi, si può considerare la possibilità di prolungare l'intervallo tra le dosi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicità a dosi ripetute si sono osservati casi di anemia, dovuti molto probabilmente alla capacità di entacapone di chelare il ferro. Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva, nei conigli esposti a livelli compresi nell'intervallo terapeutico si sono osservati diminuzione del peso fetale e un leggero ritardo dello sviluppo osseo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Croscarmellosio sodico
Povidone
Magnesio stearato.

Rivestimento

Polivinil alcool parzialmente idrolizzato

Talco
Macrogol
Lecitina di soia
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro rosso (E172)
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglie bianche in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo di chiusura in polipropilene (PP) di colore bianco, contenenti 30, 60, 100 o 175 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

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

EU/1/98/082/001-003
EU/1/98/082/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 settembre 1998
Data del rinnovo più recente: 3 settembre 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlandia

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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

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

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

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

Non pertinente.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA DI CARTONE E ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Comtess 200 mg compresse rivestite con film
entacapone

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa contiene entacapone 200 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lecitina di soia e sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Scatola

30 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
100 compresse rivestite con film
175 compresse rivestite con film

Etichetta flacone

30 compresse
60 compresse
100 compresse
175 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO*****Scatola***

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

Etichetta flacone

Orion Corporation

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

EU/1/98/082/001	30 compresse rivestite con film
EU/1/98/082/002	60 compresse rivestite con film
EU/1/98/082/003	100 compresse rivestite con film
EU/1/98/082/005	175 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

comtess 200 mg [solo scatola]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso. [solo scatola]

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

[solo scatola]:

PC {numero}

SN {numero}

<NN {numero}>

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: Informazioni per l'utilizzatore

Comtess 200 mg compresse rivestite con film entacapone

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Comtess e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Comtess
3. Come prendere Comtess
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Comtess
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Comtess e a cosa serve

Le compresse di Comtess contengono entacapone e sono usate in combinazione con levodopa nel trattamento della malattia di Parkinson. Comtess aiuta la levodopa ad alleviare i sintomi della malattia di Parkinson. Comtess non è efficace nell'alleviare i sintomi della malattia di Parkinson se non viene assunto con la levodopa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Comtess

Non prenda Comtess

- se è allergico ad entacapone o alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se è affetto da un tumore della ghiandola surrenale (noto come feocromocitoma) in quanto può aumentare il rischio di gravi reazioni pressorie;
- se sta assumendo antidepressivi (la preghiamo di rivolgersi al medico o al farmacista, per accertarsi che gli antidepressivi utilizzati possano venire assunti insieme a Comtess);
- se è affetto da una malattia epatica;
- se soffre o ha sofferto della rara reazione ad alcuni farmaci antipsicotici nota come sindrome neurolettica maligna (SNM). Per quanto riguarda le caratteristiche della SNM, vedere il paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati.
- se soffre o ha sofferto di una rara forma di patologia muscolare chiamata rabdomiolisi non provocata da un trauma.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Comtess:

- se ha mai avuto un attacco di cuore o qualsiasi altro disturbo al cuore;
- se sta assumendo un medicinale che potrebbe causare capogiri o una sensazione di testa leggera (abbassamento di pressione) quando si alza da seduto o da sdraiato;
- se ha diarrea prolungata consulti il medico in quanto può essere un segno di infiammazione del colon;

- se ha diarrea, si raccomanda di controllare il peso per evitare una potenziale eccessiva perdita di peso;
- se manifesta una progressiva perdita di appetito, astenia (debolezza, estrema spossatezza) e perdita di peso in un arco di tempo relativamente breve, si deve prendere in considerazione l'eventualità di effettuare un controllo medico generale, incluso il controllo della funzionalità epatica.

Informi il medico se lei nota, o i suoi familiari/chi si prende cura di lei notano che sviluppa impulsi o forti desideri a comportarsi in modi insoliti o non può resistere all'impulso, alla spinta o alla tentazione di eseguire attività che possono essere dannose per lei o gli altri. Questi comportamenti sono chiamati disturbo del controllo degli impulsi e possono comprendere assuefazione al gioco d'azzardo, spese e alimentazione eccessive, impulso sessuale elevato in modo anomalo, apprensione per un aumento di pensieri o desideri sessuali. Il medico potrebbe rivedere il trattamento.

Poiché le compresse di Comtess saranno assunte insieme ad altri medicinali a base di levodopa, la preghiamo di leggere con attenzione anche il foglio illustrativo di questi medicinali.

Quando inizia l'assunzione di Comtess potrebbe essere necessario aggiustare le dosi degli altri medicinali usati per il trattamento della malattia di Parkinson. Segua le istruzioni che il medico le ha fornito.

La sindrome neurolettica maligna (SNM) è una reazione grave ma rara ad alcuni medicinali, e può verificarsi in particolare quando Comtess e altri medicinali usati per il trattamento della malattia di Parkinson vengono sospesi improvvisamente o la dose viene ridotta bruscamente. Per quanto riguarda le caratteristiche della SNM, vedere il paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati". Il medico potrebbe consigliarle di interrompere gradatamente il trattamento con entacapone e con gli altri medicinali usati per il trattamento della malattia di Parkinson.

Comtess assunto con la levodopa può causare sonnolenza e attacchi di sonno improvviso. Se ciò si dovesse verificare, non deve guidare né usare altri macchinari (vedere "Guida di veicoli e utilizzo di macchinari").

Altri medicinali e Comtess

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. In particolare la preghiamo di informare il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali:

- rimiterolo, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina, alfa-metildopa, apomorfina;
- antidepressivi, compresi desipramina, maprotilina, venlafaxina, paroxetina;
- warfarina usata per fluidificare il sangue;
- integratori a base di ferro. Comtess può rendere più difficile la digestione del ferro. Pertanto si sconsiglia di assumere Comtess contemporaneamente agli integratori a base di ferro. Comtess e gli integratori a base di ferro devono essere assunti a distanza di almeno 2-3 ore.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Non utilizzi Comtess in gravidanza o durante l'allattamento.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Comtess, assunto insieme alla levodopa, può abbassare la pressione sanguigna, questo può provocare una sensazione di testa leggera o capogiri. Presti attenzione nella guida e nell'utilizzo di macchinari.

Inoltre Comtess assunto in combinazione con levodopa può indurre sonnolenza o può talvolta causare episodi improvvisi di attacchi di sonno.

Non guidi né utilizzi macchinari se si verificano questi effetti indesiderati.

Comtess contiene lecitina di soia e sodio

Comtess contiene lecitina di soia. Se è allergico alle arachidi o alla soia, non usi questo medicinale.

Questo medicinale contiene 7,9 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) per ciascuna compressa. La dose massima giornaliera raccomandata (10 compresse) contiene 79 mg di sodio. Questo è equivalente al 4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

3. Come prendere Comtess

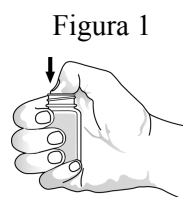
Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Comtess viene somministrato con i medicinali a base di levodopa (o levodopa/carbidopa o levodopa/benserazide). È anche possibile assumere contemporaneamente altri medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson.

La dose raccomandata di Comtess è una compressa da 200 mg da assumere con ciascuna dose di levodopa. La dose massima raccomandata è pari a 10 compresse al giorno, cioè 2.000 mg di Comtess.

Se è sottoposto a dialisi per insufficienza renale, il medico potrebbe chiederle di prolungare l'intervallo tra le dosi.

Per aprire il flacone la prima volta: Aprire il tappo e poi premere con il pollice fino a rompere il sigillo. Vedere figura 1.



Uso nei bambini e negli adolescenti

L'esperienza con Comtess nei pazienti di età inferiore a 18 anni è limitata. Pertanto non si raccomanda l'uso di Comtess nei bambini o negli adolescenti.

Se prende più Comtess di quanto deve

Avvisi il medico, il farmacista o il più vicino ospedale se ha preso una dose di farmaco maggiore di quella che le è stato detto di prendere.

Se dimentica di prendere Comtess

Se si dimentica di assumere la compressa di Comtess insieme alla dose di levodopa, deve continuare il trattamento prendendo la successiva compressa di Comtess insieme alla successiva dose di levodopa.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

Se interrompe il trattamento con Comtess

Non interrompa il trattamento con Comtess a meno che non sia il medico a deciderlo.

All'interruzione, il medico potrebbe ravvisare la necessità di modificare la dose di altri medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson che lei sta assumendo. L'interruzione improvvisa di Comtess e di altri medicinali per il trattamento della malattia di Parkinson può determinare l'insorgenza di effetti indesiderati non voluti. Vedere paragrafo 2 Avvertenze e precauzioni.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino. Generalmente gli effetti indesiderati causati da Comtess sono di gravità lieve-moderata.

Alcuni effetti indesiderati sono spesso causati dagli effetti potenziati della levodopa e sono più comuni all'inizio del trattamento. Se si verificano questi effetti all'inizio del trattamento con Comtess deve contattare il medico che può decidere di modificare il dosaggio della levodopa.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- Movimenti involontari con difficoltà nell'eseguire i movimenti volontari (discinesia);
- sensazione di malessere (nausea);
- colorazione innocua delle urine marrone-rossastre.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- Movimenti esagerati (ipercinesia), aggravamento dei sintomi della malattia di Parkinson, contrazioni muscolari prolungate (dystonia);
- malessere (vomito), diarrea, dolori addominali, stitichezza, secchezza della bocca;
- capogiri, stanchezza, sudorazione eccessiva, cadute;
- allucinazioni (vedere/udire/sentire/riconoscere l'odore di cose che in realtà non sono presenti), insonnia, sogni vividi e confusione;
- disturbi al cuore o alle arterie (es. dolore al petto).

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- Attacco cardiaco.

Raro (può interessare fino a 1 persona su 1.000):

- Eruzione cutanea;
- valori anomali dei test di funzionalità epatica.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000):

- Agitazione;
- diminuzione dell'appetito, diminuzione di peso;
- orticaria.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- Infiammazione del colon (colite), infiammazione del fegato (epatite) con ingiallimento della pelle e della parte bianca dell'occhio;
- alterazione del colore di pelle, capelli, barba e unghie.

Quando Comtess viene dato a dosi più alte:

A dosi da 1.400 a 2.000 mg al giorno, i seguenti effetti indesiderati sono più comuni:

- Movimenti incontrollati;
- nausea;
- dolore addominale.

Altri effetti indesiderati importanti che si possono verificare:

- Comtess assunto con la levodopa può raramente farla sentire molto assonnata durante il giorno, e causare attacchi di sonno improvviso;
- la sindrome neurolettica maligna (SNM) è una rara e grave reazione ai medicinali usati per trattare disturbi del sistema nervoso. E' caratterizzata da rigidità, contrazione muscolare, tremore/sosse, agitazione, confusione, coma, elevata temperatura corporea, aumento della

frequenza cardiaca e instabilità della pressione sanguigna;

- una rara e grave patologia muscolare (rabdomiolisi) che causa dolore, dolorabilità e debolezza dei muscoli e può causare problemi renali.

Potrebbe sviluppare i seguenti effetti indesiderati:

- Incapacità di resistere all'impulso di eseguire un'azione che potrebbe essere dannosa, che può comprendere:
 - forte impulso a giocare eccessivamente d'azzardo, nonostante gravi conseguenze personali o familiari;
 - interessi e comportamenti sessuali alterati o aumentati, di notevole preoccupazione per lei o per gli altri, per esempio un aumentato impulso sessuale;
 - acquisti o spese eccessivi incontrollabili;
 - *binge eating* (mangiare grandi quantità di cibo in poco tempo) o mangiare in modo compulsivo (mangiare più cibo del solito e più di quanto sia necessario a soddisfare la fame).

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi di questi comportamenti; discuterà un modo per affrontare o ridurre questi sintomi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Comtess

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta del flacone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Comtess

- Il principio attivo è entacapone. Ogni compressa contiene 200 mg di entacapone.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, povidone e magnesio stearato.
- Il rivestimento (film) della compressa contiene polivinil alcool parzialmente idrolizzato, talco, macrogol, lecitina di soia, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172) e titanio diossido (E171).

Descrizione dell'aspetto di Comtess e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 200 mg di Comtess sono di colore bruno-arancio, ovali con il marchio "COMT" inciso su un lato. Sono confezionate in flaconi.

Sono disponibili quattro diverse confezioni (flaconi contenenti 30, 60, 100 o 175 compresse). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

Produttore

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlandia

Orion Corporation Orion Pharma
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Lietuva

UAB Orion Pharma
Tel: +370 5 276 9499

България

Orion Corporation
Тел.: +358 10 4261

Luxembourg/Luxemburg

Orion Corporation
Tél./Tel: +358 10 4261

Česká republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Magyarország

Orion Corporation
Tel.: +358 10 4261

Danmark

Orion Pharma A/S
Tlf.: +45 8614 0000

Malta

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Deutschland

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töppfer-Straße 46
22763 Hamburg
Tel: +49 40 899 689-0

Nederland

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Eesti

Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: +372 66 44 550

Norge

Orion Pharma AS
Tlf.: +47 40 00 42 10

Ελλάδα

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Österreich

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

España

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Polska

Orion Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 8333177

France

Orion Corporation
Tél.: +358 10 4261

Hrvatska

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Ireland

Orion Pharma (Ireland) Ltd.
c/o Allphar Services Ltd.
Tel: +353 1 428 7777

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Κύπρος

Orion Corporation
Τηλ: +358 10 4261

Latvija

Orion Corporation
Orion Pharma pārstāvniecība
Tel: +371 20028332

Portugal

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

România

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenija

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Slovenská republika

Orion Corporation
Tel: +358 10 4261

Suomi/Finland

Orion Corporation
Puh./Tel: +358 10 4261

Sverige

Orion Pharma AB
Tel: +46 8 623 6440

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d' informazioni

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