

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Corbilta 50 mg /12,5 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 75 mg/18,75 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 100 mg/25 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 125 mg/31,25 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 150 mg/37,5 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 175 mg/43,75 mg/200 mg compresse rivestite con film
Corbilta 200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg/12,5 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 50 mg di levodopa, 12,5 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,2 mg di saccarosio.

75 mg/18,75 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 75 mg di levodopa, 18,75 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,4 mg di saccarosio.

100 mg/25 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 100 mg di levodopa, 25 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,6 mg di saccarosio.

125 mg/31,25 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 125 mg di levodopa, 31,25 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,6 mg di saccarosio.

150 mg/37,5 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 150 mg di levodopa, 37,5 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,9 mg di saccarosio e 2,6 mg di sodio come costituente di un eccipiente.

175 mg/43,75 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 175 mg di levodopa, 43,75 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 1,89 mg di saccarosio.

200 mg/50 mg/200 mg

Ciascuna compressa contiene 200 mg di levodopa, 50 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascuna compressa contiene 2,3 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film (compressa)

50 mg/12,5 mg/200 mg

Compresa rotonda, convessa, non divisibile, di colore bruno o grigio-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 50" incisa su un lato.

75 mg/18,75 mg/200 mg

Compresa ovale, di colore bruno chiaro-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 75" incisa su un lato.

100 mg/25 mg/200 mg

Compresa ovale, non divisibile, di colore bruno o grigio-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 100" incisa su un lato.

125 mg/31,25 mg/200 mg

Compresa ovale di colore bruno chiaro-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 125" incisa su un lato.

150 mg/37,5 mg/200 mg

Compresa di forma ellittica allungata, non divisibile, di colore bruno o grigio-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 150" incisa su un lato.

175 mg/43,75 mg/200 mg

Compresa ovale di colore bruno chiaro-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 175" incisa su un lato.

200 mg/50 mg/200 mg

Compresa ovale, non divisibile, di colore marrone scuro-rossastro, rivestita con film, recante la scritta "LCE 200" incisa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Corbilta è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi (DDC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera ottimale deve essere determinata dopo un attento aggiustamento della levodopa per ciascun paziente. La dose giornaliera deve essere ottimizzata preferibilmente utilizzando uno dei sette dosaggi disponibili per il prodotto (50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg di levodopa/carbidopa/entacapone).

I pazienti devono essere istruiti a prendere una sola compressa di Corbilta per ogni somministrazione. I pazienti che ricevono un dosaggio di carbidopa inferiore a 70–100 mg al giorno hanno una probabilità maggiore di accusare nausea e vomito. Mentre l'esperienza utilizzando una dose giornaliera complessiva di carbidopa superiore a 200 mg è limitata, la dose massima raccomandata per entacapone è di 2 000 mg, quindi la dose massima è di 10 compresse al giorno per i dosaggi di Corbilta 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, e 150 mg/37,5 mg/200 mg. Dieci compresse di Corbilta 150 mg/37,5 mg/200 mg corrispondono a 375 mg di carbidopa al giorno. Sulla base di tale dose giornaliera di carbidopa, la dose massima raccomandata per Corbilta 175 mg/43,75 mg/200 mg è di 8 compresse al giorno, e per Corbilta 200 mg/50 mg/200 mg è di 7 compresse al giorno.

In generale Corbilta deve essere utilizzato nei pazienti trattati con dosi corrispondenti di preparazioni standard a base di levodopa/inibitori della dopa decarbossilasi ed entacapone.

Come modificare la terapia da preparazioni a base di levodopa/inibitori della DDC (carbidopa o benserazide) e compresse di entacapone a Corbilta

a. Ai pazienti in corso di trattamento con entacapone e con preparazioni standard a base di levodopa/carbidopa in dosi pari ai dosaggi corrispondenti di Corbilta possono essere somministrate direttamente le compresse di Corbilta con dosaggio corrispondente. Per esempio, un paziente che assume una compressa da 50 mg/12,5 mg di levodopa/carbidopa ed una compressa di entacapone da 200 mg quattro volte al giorno può assumere una compressa di Corbilta 50 mg/12,5 mg/200 mg per quattro volte al giorno al posto della dose consueta di levodopa/carbidopa ed entacapone.

b. Quando si inizia la terapia con Corbilta in pazienti in corso di trattamento con entacapone e levodopa/carbidopa in dosi non corrispondenti alle compresse di Corbilta (50 mg/12,5 mg/200 mg o 75 mg/18,75 mg/200 mg o 100 mg/25 mg/200 mg o 125 mg/31,25 mg/200 mg o 150 mg/37,5 mg/200 mg o 175 mg/43,75 mg/200 mg o 200 mg/50 mg/200 mg), la dose di Corbilta deve essere regolata con attenzione per una risposta clinica ottimale. All'inizio, Corbilta dev'essere regolato in modo da corrispondere il più vicino possibile alla dose giornaliera complessiva in corso d'uso.

c. Quando si inizia la terapia con Corbilta in pazienti già in corso di trattamento con entacapone e levodopa/benserazide in una formulazione a rilascio standard, è opportuno interrompere la somministrazione di levodopa/benserazide la sera precedente ed iniziare la somministrazione di Corbilta il mattino successivo. La dose iniziale di Corbilta deve contenere la medesima quantità di levodopa o una quantità leggermente (5–10%) superiore.

Come fare passare i pazienti non trattati con entacapone a Corbilta

La terapia con Corbilta può essere avviata con un dosaggio corrispondente a quello della terapia in corso in alcuni pazienti con morbo di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di "fine dose" che non sono stabilizzati con il trattamento a base di levodopa/inibitori della DDC. Tuttavia, il passaggio diretto da levodopa/inibitori della DDC a Corbilta non è consigliato per i pazienti che presentano discinesia o che assumono una dose giornaliera di levodopa superiore a 800 mg. In tali pazienti è consigliabile introdurre il trattamento con entacapone come trattamento a parte (compresse di entacapone) e quindi aggiustare la dose di levodopa se necessario, prima di passare a Corbilta.

Entacapone potenzia gli effetti della levodopa. Perciò può essere necessario, specialmente nei pazienti che presentano discinesia, ridurre la dose della levodopa del 10–30% nei primi giorni o nelle prime settimane dopo l'inizio del trattamento con Corbilta. La dose giornaliera di levodopa può essere ridotta prolungando l'intervallo tra le dosi e/o riducendo la quantità di levodopa ad ogni somministrazione, tenendo in considerazione le condizioni cliniche del paziente.

Aggiustamento della dose durante il trattamento

Quando si rende necessaria una maggiore quantità di levodopa, deve essere preso in considerazione un aumento della frequenza della somministrazione e/o l'uso di un dosaggio diverso di Corbilta, nei limiti delle dosi consigliate.

Quando si rende necessaria una quantità minore di levodopa, la dose giornaliera complessiva di Corbilta deve essere diminuita riducendo la frequenza delle somministrazioni prolungando l'intervallo tra le dosi, o diminuendo il dosaggio di Corbilta ad una somministrazione.

In caso di uso concomitante di Corbilta e di altri prodotti medicinali a base di levodopa, è necessario seguire le raccomandazioni relative alla dose massima.

Interruzione della terapia con Corbilta: Se si interrompe il trattamento con Corbilta (levodopa/carbidopa/entacapone) e si fa passare il paziente ad una terapia con levodopa/inibitore della DDC senza entacapone, occorre aggiustare il dosaggio delle altre terapie antiparkinson per raggiungere un sufficiente controllo dei sintomi parkinsoniani.

Popolazione pediatrica: La sicurezza e l'efficacia di Corbilta nei bambini al di sotto dei 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani: Non è necessario alcun aggiustamento della dose di Corbilta per gli anziani.

Insufficienza epatica: Si consiglia di somministrare Corbilta con cautela nei pazienti con insufficienza epatica di grado da lieve a moderato. Può essere necessario ridurre il dosaggio (vedere paragrafo 5.2). In caso di insufficienza epatica grave, vedere paragrafo 4.3.

Insufficienza renale: L'insufficienza renale non influisce sulla farmacocinetica dell'entacapone. Non sono stati riportati studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa in pazienti con insufficienza renale, quindi la terapia con Corbilta deve essere somministrata con cautela nei pazienti con insufficienza renale di grado severo, compresi quelli in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Ciascuna compressa deve essere assunta per via orale con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Una compressa contiene una dose per il trattamento e deve essere somministrata soltanto intera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Insufficienza epatica grave.
- Glaucoma ad angolo chiuso.
- Feocromocitoma.
- Somministrazione concomitante di Corbilta con un inibitore non-selettivo delle monoamminossidasi (MAO-A e MAO-B) (ad es. fenelzina, tranilcipromina).
- Somministrazione concomitante con un inibitore selettivo delle MAO-A e con un inibitore selettivo delle MAO-B (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

- Corbilta non è raccomandato per il trattamento delle reazioni extrapiramidali indotte da farmaci.
- La terapia con Corbilta deve essere somministrata con attenzione nei pazienti con patologie ischemiche, malattie cardiovascolari o polmonari di grado severo, asma bronchiale, malattie renali o endocrine, o con una storia di ulcera peptica o convulsioni.

- Nei pazienti con una storia di infarto del miocardio, che presentano aritmie residue nel nodo atriale o ventricolari: è necessario controllare attentamente la funzione cardiaca durante il primo periodo di aggiustamento della dose.
- Tutti i pazienti trattati con Corbilta devono essere controllati attentamente per lo sviluppo di alterazioni psichiche, depressione con propositi suicidi ed altri gravi comportamenti antisociali. I pazienti con episodi di psicosi nel passato o in atto devono essere trattati con cautela.
- La somministrazione concomitante di farmaci antipsicotici con proprietà bloccanti dei recettori dopaminergici, specialmente gli antagonisti dei recettori D₂, deve essere eseguita con molta cautela ed il paziente deve essere osservato attentamente per la perdita dell'effetto antiparkinsoniano o per l'aggravamento dei suoi sintomi.
- I pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto possono essere trattati con Corbilta con cautela purché la pressione intraoculare sia ben controllata ed il paziente sia seguito attentamente per eventuali variazioni nella pressione intraoculare.
- Corbilta può provocare ipotensione ortostatica. Quindi Corbilta deve essere somministrato con cautela ai pazienti che stanno assumendo altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica.
- Entacapone in associazione con levodopa è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvviso in pazienti con morbo di Parkinson. Pertanto si deve usare cautela durante la guida o l'uso di macchine (vedere il paragrafo 4.7).
- Negli studi clinici, le reazioni avverse di tipo dopaminergico (es. discinesia) sono risultati 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 delle altre terapie antiparkinson quando si inizia il trattamento con entacapone.
- In pazienti con morbo di Parkinson si è osservata raramente l'insorgenza di rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o a sindrome neurolettica maligna (NMS). Quindi qualsiasi brusca riduzione della dose o sospensione del trattamento con levodopa deve essere osservata con attenzione, specialmente nei pazienti trattati contemporaneamente con neurolettici. 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. La diagnosi precoce è importante per una cura appropriata della NMS. Dopo l'interruzione brusca degli agenti antiparkinsoniani, è stata descritta una sindrome che assomiglia alla sindrome neurolettica maligna e che comprende rigidità muscolare, innalzamento della temperatura corporea, alterazioni dello stato mentale ed aumento della creatinfosfochinasi nel siero. 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, in associazione al trattamento con entacapone, casi isolati di NMS, specialmente dopo una brusca riduzione o interruzione di entacapone e di altri farmaci dopaminergici concomitanti. Quando necessario, la sostituzione di Corbilta con levodopa e inibitore della DDC senza entacapone o altri medicinali dopaminergici deve avvenire progressivamente e potrebbe essere necessario un incremento della dose della levodopa.
- In caso di necessità di anestesia generale, la terapia con Corbilta può essere continuata fino a quando il paziente potrà assumere liquidi e medicinali per bocca. In caso di necessità di sospensione temporanea della terapia, il trattamento con Corbilta può essere ripreso con la medesima dose non appena il paziente sarà nuovamente in grado di prendere medicinali per via orale.
- Durante una terapia prolungata con Corbilta, è consigliabile un controllo periodico della funzione epatica, ematopoietica, cardiovascolare e renale.
- Nei pazienti che abbiano manifestato episodi di diarrea si raccomanda il monitoraggio del peso corporeo per evitare 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, contenenti levodopa incluso Corbilta, 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.
- La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo che crea dipendenza determinando un eccessivo uso del prodotto, osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti e le persone che forniscono assistenza devono essere avvertiti del rischio potenziale di sviluppo della DDS (vedere anche paragrafo 4.8).
- 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.
- La combinazione di levodopa/carbidopa può essere responsabile di risultati falsi positivi al test per i chetoni urinari mediante dipstick. Tale reazione non cambia portando ad ebollizione il campione di urina. L'uso di metodi con glucosio-ossidasi può provocare risultati falsi negativi per la glicosuria.
- Corbilta contiene saccarosio, quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
- Corbilta 150 mg/37,5 mg/200 mg contiene 2,6 mg di sodio per compressa. La dose massima giornaliera raccomandata (10 compresse) contiene 26 mg di sodio, equivalenti all'1,3% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.
- Corbilta 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 100 mg/25 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 175 mg/43,75 mg/200 mg e 200 mg/50 mg/200 mg compresse rivestite con film contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d' interazione

Altri medicinali antiparkinson: Ad oggi non vi è alcuna indicazione di interazioni che possano precludere l'uso dei medicinali standard antiparkinson in concomitanza con Corbilta. In dosi elevate, l'entacapone può interferire con l'assorbimento della carbidopa. Tuttavia, non è stata osservata alcuna interazione con il regime di trattamento raccomandato (200 mg di entacapone fino a 10 volte al giorno). Le interazioni fra entacapone e selegilina sono state investigate in studi con dosi ripetute in pazienti con morbo di Parkinson trattati con levodopa/inibitore della DDC. Non è risultata alcuna interazione. Se associata a Corbilta, la dose giornaliera della selegilina non deve superare i 10 mg.

E' necessario prestare particolare attenzione con la somministrazione concomitante dei seguenti farmaci e la terapia con levodopa.

Antiipertensivi: Si può verificare ipotensione posturale sintomatica se la levodopa viene aggiunta al trattamento di pazienti che già ricevono antiipertensivi. Può essere necessario aggiustare la dose dell'agente antiipertensivo.

Antidepressivi: Raramente sono state riportate reazioni fra cui ipertensione e discinesia con l'uso concomitante di agenti antidepressivi triciclici e levodopa/carbidopa. Negli studi a dosi singole in volontari sani sono state studiate le interazioni tra entacapone e imipramina e tra entacapone e moclobemide. Non si è osservata alcuna interazione farmacologica. Un numero significativo di pazienti con morbo di Parkinson è stato trattato con l'associazione levodopa, carbidopa ed entacapone e parecchi altri farmaci, 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, paroxetina). Non si è osservata alcuna interazione farmacodinamica. Tuttavia, si deve prestare particolare attenzione quando questi medicinali vengono associati a Corbilta (vedere i paragrafi 4.3 e 4.4).

Altri farmaci: Gli antagonisti dei recettori dopaminici (ad es. alcuni agenti antipsicotici ed antiemetici), la fenitoina e la papaverina possono fare diminuire l'effetto terapeutico di levodopa. I pazienti trattati con tali prodotti in concomitanza con Corbilta devono essere seguiti attentamente per la perdita della risposta terapeutica.

A causa dell'affinità dimostrata *in vitro* nei confronti del citocromo P450 2C9 (vedere paragrafo 5.2), Corbilta può potenzialmente interferire con i farmaci il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, quali ad esempio l'isomero S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione effettuato 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 Corbilta.

Altre forme d'interazione: Poiché la levodopa compete con alcuni aminoacidi, l'assorbimento di Corbilta può essere deficitario in alcuni pazienti in regime dietetico altamente proteico.

Levodopa ed entacapone possono formare chelati con il ferro nel tratto gastrointestinale. Pertanto Corbilta e le preparazioni a base di ferro devono essere assunti a distanza almeno di 2–3 ore (vedere paragrafo 4.8).

Dati in vitro: Entacapone si lega al sito di legame II dell'albumina umana a cui si legano anche parecchi altri medicinali, inclusi diazepam e ibuprofene. Considerando gli studi *in vitro*, non si prevedono spiazzamenti significativi a concentrazioni terapeutiche dei medicinali. Inoltre, ad oggi non è risultata alcuna indicazione di interazioni di questo tipo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso dell'associazione levodopa/carbidopa/entacapone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dei singoli componenti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Corbilta non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i possibili benefici per la madre non siano superiori al possibile rischio per il feto.

Allattamento

La levodopa viene escreta nel latte. Esistono prove che l'allattamento viene inibito durante il trattamento con levodopa. In studi in animali carbidopa ed entacapone sono stati escreti nel latte ma non è noto se tali prodotti siano escreti anche nel latte umano. Non è nota la sicurezza di levodopa, carbidopa ed entacapone nei neonati. Le donne non devono allattare durante il trattamento con Corbilta.

Fertilità

In studi preclinici separati condotti su entacapone, carbidopa o levodopa non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità. Non sono stati condotti studi di fertilità su animali riguardanti la combinazione entacapone, levodopa e carbidopa.

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

Corbilta può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Levodopa, carbidopa ed entacapone somministrati in associazione possono causare capogiri e ortostatismo sintomatico. Pertanto, è necessario prestare cautela nella guida e nell'utilizzo di macchinari.

Pazienti in trattamento con Corbilta 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 macchinari), fino a che tali episodi ricorrenti non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati segnalati più frequentemente con Corbilta sono discinesie che si verificano in circa il 19% dei pazienti; sintomi gastrointestinali tra cui nausea e diarrea che si verificano in circa il 15% ed il 12% dei pazienti, rispettivamente; dolori muscolari, muscoloscheletrici e del tessuto connettivo che si verificano in circa il 12% dei pazienti; ed una colorazione innocua delle urine marrone-rossastra (cromaturia) che si verifica in circa il 10% dei pazienti. Reazioni avverse gravi quali emorragia gastrointestinale (non comune) e angioedema (raro) sono state segnalate dagli studi clinici con Corbilta o entacapone usati in associazione con levodopa/inibitore della DDC. Con Corbilta si può verificare un'epatite grave, principalmente di tipo colestatico, rabdomiolisi e sindrome neurolettica maligna, sebbene dai dati relativi agli studi clinici non ne sia emerso alcun caso.

b. Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco, elencate nella tabella 1, sono state raccolte sia dai dati derivanti da undici studi clinici in doppio-cieco che hanno coinvolto 3 230 pazienti (1810 trattati con Corbilta o entacapone in associazione con levodopa/inibitore della DDC, e 1 420 trattati con placebo in associazione con con levodopa/inibitore della DDC o con cabergolina in associazione con levodopa/inibitore della DDC), sia dalle segnalazioni successive all'immissione in commercio di entacapone per l'uso associato a levodopa/inibitori della DDC.

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).

Tabella 1. Reazioni avverse

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Anemia
Non comune: Trombocitopena

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Perdita di peso*, diminuzione dell'appetito*

Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione, allucinazioni, stato confusionale*, sogni anomali*, ansia, insonnia
Non comune: Psicosi, agitazione*
Non nota: Comportamento suicidario, Sindrome da disregolazione dopaminergica

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Discinesia*
Comune: Peggioramento del parkinsonismo (per es. lentezza nei movimenti)*, tremore, fenomeno dell' 'on-off', distonia, disfunzione dell'attività cognitiva (per es. deficit della memoria, demenza), sonnolenza, capogiro*, cefalea
Non nota: Sindrome neurolettica maligna*

Patologie dell'occhio

Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache

Comune: Eventi ischemici diversi dall'infarto del miocardio (per es. angina pectoris)**,
irregolarità del ritmo cardiaco

Non comune: Infarto del miocardio**

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione ortostatica, ipertensione

Non comune: Emorragia gastrointestinale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Diarrea*, nausea*

Comune: Stitichezza*, vomito*, dispepsia, dolore e fastidio addominali*, bocca secca*

Non comune: Colite*, disfagia

Patologie epatobiliari

Non comune: 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

Comune: Rash*, iperidrosi

Non comune: Alterazione del colore diversa da quella urinaria (ad es. di pelle, unghie, capelli,
sudore)*

Raro: Angioedema

Non nota: Orticaria*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: Dolori muscolari, muscoloscheletrici e del tessuto connettivo*

Comune: Crampi muscolari, artralgia

Non nota: Rabbdomiolisi*

Patologie renali e urinarie

Molto comune: Cromaturia*

Comune: Infezione delle vie urinarie

Non comune: Ritenzione urinaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Dolore toracico, edema periferico, cadute, anomalie dell'andatura, astenia,
affaticamento

Non comune: Malessere

*Reazioni avverse attribuibili principalmente a entacapone o che sono più frequenti (differenza in frequenza di almeno l'1% emersa dai dati di trial clinici) con entacapone rispetto a levodopa/inibitori della DDC. Vedere paragrafo c.

**Le percentuali di incidenza dell'infarto del miocardio e di altri eventi ischemici (0,43% e 1,54%, rispettivamente) derivano da un'analisi di 13 studi in doppio cieco che coinvolgevano 2 082 pazienti con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose" che assumevano entacapone.

c. Descrizione di reazioni avverse particolari

Le reazioni avverse principalmente attribuibili ad entacapone, oppure che sono più frequenti con entacapone che con levodopa/DDC, sono indicate con un asterisco nella tabella 1, paragrafo 4.8b. Alcune di queste reazioni avverse sono correlate ad un'aumentata attività dopaminergica (per es. discinesia, nausea e vomito) e si verificano più comunemente all'inizio della terapia. La riduzione della dose di levodopa riduce la severità e la frequenza di tali reazioni dopaminergiche. Qualche reazione avversa è notoriamente attribuibile al principio attivo entacapone tra cui diarrea ed una colorazione delle urine marrone-rossastra. Talvolta, entacapone può anche determinare discolorazione, per es. di pelle, unghie, capelli e sudore. Altre reazioni avverse, indicate con un asterisco nella tabella 1, paragrafo 4.8b, sono segnalate in base alla loro maggiore occorrenza (differenza in frequenza di almeno l'1%) osservata in trial clinici, con entacapone rispetto alla sola levodopa/DDCI, o in singoli rapporti clinici di sicurezza ricevuti dopo l'immissione in commercio di entacapone.

Raramente si sono verificate convulsioni con levodopa/carbidopa; tuttavia non è stata stabilita una relazione causale con la terapia con levodopa/carbidopa.

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

La sindrome da disregolazione dopaminergica (DDS) è un disturbo grave che crea dipendenza osservato in alcuni pazienti trattati con carbidopa/levodopa. I pazienti affetti presentano un modello compulsivo di uso improprio di farmaci dopaminergici al di sopra delle dosi adeguate per il controllo dei sintomi motori, che in alcuni casi può determinare una grave discinesia (vedere anche paragrafo 4.4).

Entacapone combinato con levodopa è stato associato a casi isolati di eccessiva sonnolenza diurna e episodi di attacchi di sonno improvviso.

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 raccolti successivamente alla commercializzazione del prodotto comprendono alcuni casi isolati di sovradosaggio nei quali i massimi dosaggi quotidiani segnalati per levodopa ed entacapone erano di almeno 10 000 mg e 40 000 mg rispettivamente. I sintomi ed i segni acuti osservati in tali casi di sovradosaggio comprendevano agitazione, stato confusionale, coma, bradicardia, tachicardia ventricolare, respiro di Cheyne-Stoke, alterazione della pigmentazione della cute, della lingua e della congiuntiva, e cromaturia. Il trattamento del sovradosaggio acuto con Corbilta è simile al sovradosaggio da levodopa. Tuttavia, la piridossina non è efficace per invertire l'azione di Corbilta. Si consiglia il ricovero ospedaliero del paziente con l'applicazione di misure di sostegno generali, oltre che una lavanda gastrica e la somministrazione di dosi ripetute di carbone: questo può accelerare l'eliminazione dell'entacapone in particolare facendo diminuire il suo assorbimento/riassorbimento da parte del tratto gastro-intestinale. Occorre controllare attentamente l'adeguatezza dell'apparato respiratorio, circolatorio e renale, applicando idonee misure di supporto. Deve essere instaurato un controllo ECG ed il paziente dev'essere seguito attentamente per possibili aritmie cardiache. Se necessario, somministrare una terapia antiaritmica appropriata. Occorre anche considerare l'eventualità che il paziente possa aver assunto anche qualche altro medicinale oltre a Corbilta. L'utilità della dialisi nel trattamento del sovradosaggio non è nota.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci antiparkinsoniani, dopa e suoi derivati. Codice ATC: N04BA03

Alla luce delle conoscenze attuali, i sintomi del morbo di Parkinson sono legati alla deplezione della dopamina nel corpo striato. La dopamina non attraversa la barriera emato-encefalica. La levodopa, precursore della dopamina, attraversa la barriera emato-encefalica e allevia i sintomi della malattia. Poiché la levodopa viene ampiamente metabolizzata perifericamente, soltanto una piccola quantità di una data dose raggiunge il sistema nervoso centrale quando si somministra la levodopa senza inibitori degli enzimi metabolici.

La carbidopa e la benserazide sono inibitori della DDC periferica che riducono il metabolismo periferico della levodopa a dopamina, e quindi, la quantità di levodopa disponibile nel cervello risulta aumentata. Quando la decarbossilazione della levodopa viene diminuita con la contemporanea somministrazione di un inibitore della DDC, si può utilizzare un dosaggio minore di levodopa, e di conseguenza viene ridotta anche l'incidenza di reazioni avverse quali la nausea.

Con l'inibizione della decarbossilasi mediante un inibitore della DDC, la catecol-O-metiltransferasi (COMT) diviene la via metabolica principale che catalizza la conversione della levodopa a 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolita della levodopa potenzialmente nocivo. L'entacapone è un inibitore reversibile e specifico delle COMT ad azione principalmente periferica, studiato per essere somministrato in associazione alle preparazioni a base di levodopa. L'entacapone rallenta la clearance di levodopa dal circolo sanguigno determinando un aumento della AUC nel profilo farmacocinetico della levodopa. Ne consegue che la risposta clinica a ciascuna dose risulta aumentata e prolungata.

L'evidenza degli effetti terapeutici di Corbilta si basa su due studi di fase III in doppio cieco condotti complessivamente in 376 pazienti affetti da morbo di Parkinson con fluttuazioni motorie giornaliere di "fine dose", ai quali entacapone o placebo sono stati somministrati con ciascuna dose delle preparazioni di levodopa/inibitori della decarbossilasi. Il periodo giornaliero "on" con e senza entacapone è stato registrato in diari quotidiani da parte dei pazienti. Nel primo studio, entacapone ha fatto aumentare il periodo giornaliero "on" medio di 1 h e 20 min (CI_{95%} 45 min, 1 h 56 min) rispetto al basale. Questo corrisponde ad un aumento dell'8,3% del periodo giornaliero "on". Parimenti, la diminuzione del periodo giornaliero "off" era del 24% nel gruppo trattato con entacapone e dello 0% nel gruppo trattato con placebo. Nel secondo studio il periodo giornaliero "on" medio è aumentato del 4,5% (CI_{95%} 0,93%, 7,97%) rispetto al basale. Questo corrisponde ad un aumento medio di 35 min nel periodo giornaliero "on". Parimenti il periodo giornaliero "off" è diminuito del 18% nei pazienti trattati con entacapone e del 5% in quelli trattati con placebo. Poiché gli effetti delle compresse di Corbilta sono pari a quelli della compressa di entacapone 200 mg somministrata in associazione con i preparati standard a base di carbidopa/levodopa disponibili in commercio in dosi equivalenti, questi risultati possono essere applicati anche alla descrizione degli effetti di Corbilta.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali del principio attivo

Assorbimento/distribuzione: Esistono variazioni sostanziali fra individui e nello stesso individuo nell'assorbimento della levodopa della carbidopa e dell'entacapone. Sia la levodopa che l'entacapone vengono assorbiti ed eliminati rapidamente. La carbidopa viene assorbita ed eliminata un po' più lentamente rispetto alla levodopa. Se somministrata separatamente rispetto agli altri due principi attivi, la biodisponibilità è del 15–33% per levodopa, del 40–70% per carbidopa, e del 35% per entacapone dopo una dose orale di 200 mg. Gli alimenti ricchi in amminoacidi neutri di grandi dimensioni possono ritardare e fare diminuire l'assorbimento della levodopa. Il cibo non influenza in misura significativa l'assorbimento dell'entacapone. Il volume di distribuzione sia della levodopa (Vd

0,36–1,6 l/kg) che dell'entacapone ($V_{d_{ss}}$ 0,27 l/kg) è relativamente modesto, mentre non sono disponibili dati corrispondenti per la carbidopa.

La levodopa si lega alle proteine plasmatiche solo in misura minore pari al 10–30% e la carbidopa si lega in misura di circa il 36%, mentre l'entacapone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (circa 98%) - principalmente all'albumina sierica. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non spiazzava altri farmaci fortemente legati (quali warfarina, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), né viene spiazzato in maniera significativa da alcuno di questi farmaci alle concentrazioni terapeutiche o a concentrazioni superiori.

Biotrasformazione ed eliminazione: La levodopa viene ampiamente metabolizzata a vari metaboliti: le vie principali sono la decarbossilazione mediante dopa decarbossilasi (DDC) e la O-metilazione mediante catecol-O-metiltransferasi (COMT).

La carbidopa viene ridotta a due principali metaboliti che vengono eliminati nelle urine sotto forma di glucuronidi e composti non coniugati. La carbidopa immodificata rappresenta circa il 30% dell'escreto urinario totale.

L'entacapone viene metabolizzato quasi completamente prima della sua eliminazione attraverso le urine (10–20%) e la bile e le feci (80–90%). La via metabolica principale è la glucuronizzazione dell'entacapone e del suo metabolita attivo, l'isomero cis-, che rappresenta circa il 5% della quantità complessiva nel plasma.

La clearance totale per la levodopa è compresa in un range di 0,55 e 1,38 l/kg/h e per l'entacapone questa è nel range di 0,70 l/kg/h. L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 0,6–1,3 ore per levodopa, 2-3 ore per carbidopa e 0,4–0,7 ore per entacapone, somministrati ciascuno separatamente.

A causa delle brevi emivite di eliminazione, dopo somministrazione ripetute non si verifica un vero e proprio accumulo di entacapone.

I dati di studi condotti *in vitro* su preparazioni di microsomi epatici umani indicano che entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). 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.

Caratteristiche nei pazienti

Anziani: Se somministrata senza carbidopa ed entacapone, l'assorbimento della levodopa è più elevato e la sua eliminazione è più lenta negli anziani che in quelli più giovani. Tuttavia, associando carbidopa con levodopa, l'assorbimento della levodopa è simile fra gli anziani e giovani, ma l'AUC è ancora 1,5 volte superiore negli anziani a causa dell'aumento dell'attività della DDC e della clearance ridotta a causa dell'età. Non esistono differenze significative nell'AUC della carbidopa o di entacapone fra i soggetti più giovani (45–64 anni) e quelli più anziani (65–75 anni).

Sesso: La biodisponibilità della levodopa è significativamente più alta nei soggetti di sesso femminile che in quelli di sesso maschile. Negli studi di farmacocinetica con Corbilta, la biodisponibilità della levodopa è risultata più alta nelle donne che negli uomini, soprattutto a causa delle differenze nel peso corporeo, mentre non è risultata alcuna differenza fra i sessi con carbidopa ed entacapone.

Insufficienza epatica: Il metabolismo dell'entacapone 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 i paragrafi 4.2 e 4.3). Non sono stati segnalati particolari studi sulla farmacocinetica di carbidopa e levodopa in pazienti con insufficienza epatica, tuttavia si consiglia di somministrare Corbilta con particolare attenzione nei pazienti con insufficienza epatica di grado lieve o moderato.

Insufficienza renale: L'insufficienza renale non influisce sulla farmacocinetica dell'entacapone. Non sono stati segnalati studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa in pazienti con insufficienza renale. Tuttavia, si può considerare un intervallo più lungo fra le somministrazioni di Corbilta nei pazienti sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su levodopa, carbidopa ed entacapone, studiati da soli o in associazione, non hanno rilevato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, 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. Sia levodopa che associazioni di carbidopa e levodopa hanno provocato malformazioni viscerali e scheletriche nei conigli.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Croscarmellosio sodico
Magnesio stearato
Amido di Mais
Mannitolo (E421)
Povidone K30 (E1201)

Rivestimento di 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg e 150/37,5/200 mg:

Glicerolo (85 per cento) (E422)
Ipromellosa
Magnesio stearato
Polisorbato 80
Ossido di ferro rosso (E172)
Saccarosio
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento di 75/18,75/200 mg, 125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg e 200/50/200 mg:

Glicerolo (85 per cento) (E422)
Ipromellosa
Magnesio stearato
Polisorbato 80
Ossido di ferro rosso (E172)
Saccarosio
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 particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bottiglia di polietilene ad alta densità con tappo di chiusura in polipropilene a prova di bambino.

Confezioni di 50/12,5/200 mg, 100/25/200 mg e 150/37,5/200 mg:
10, 30, 100, 130, 175 e 250 compresse.

Confezioni di 75/18,75/200 mg, 125/31,25/200 mg, 175/43,75/200 mg e 200/50/200 mg:
10, 30, 100, 130 and 175 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

50 mg/12,5 mg/200 mg
EU/1/13/859/001-006

75 mg/18,75 mg/200 mg
EU/1/13/859/007 - 011

125 mg/31,25 mg/200 mg
EU/1/13/859/018 - 022

100 mg/25 mg/200 mg
EU/1/13/859/012 - 017

150 mg/37,5 mg/200 mg
EU/1/13/859/023 - 028

175 mg/43,75 mg/200 mg
EU/1/13/859/029 - 033

200 mg/50 mg/200 mg
EU/1/13/859/034 - 038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 novembre 2013

Data del rinnovo più recente: 6 luglio 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Orion Corporation Orion Pharma
Joensuunkatu 7
FI-24100 Salo
Finlandia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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