

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 25 mg cápsulas

Ongentys 50 mg cápsulas

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ongentys 25 mg cápsulas

Cada cápsula contém 25 mg de opicapona.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 171,9 mg de lactose (mono-hidratada).

Ongentys 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de opicapona.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada cápsula contém 148,2 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula

Ongentys 25 mg cápsulas

Cápsulas de cor azul-claro, tamanho 1, de aproximadamente 19 mm de comprimento, com gravação “OPC 25” na cabeça e “Bial” no corpo.

Ongentys 50 mg cápsulas

Cápsulas de cor azul-escuro, tamanho 1, de aproximadamente 19 mm de comprimento, com gravação “OPC 50” na cabeça e “Bial” no corpo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ongentys é indicado como terapêutica adjuvante de preparações de levodopa/inibidores da DOPA descarboxilase (DDCI), em doentes adultos com doença de Parkinson e flutuações motoras de fim-de-dose cuja estabilização não é possível com aquelas combinações.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é 50 mg de opicapona.

Ongentys deve ser administrado uma vez por dia ao deitar, pelo menos uma hora antes ou depois das combinações de levodopa.

Ajuste de dose da terapêutica antiparkinsoniana

Ongentys deve ser administrado como terapêutica adjuvante à levodopa e potencia os efeitos da levodopa. Por conseguinte é frequentemente necessário ajustar a terapêutica de levodopa aumentando os intervalos de administração e/ou reduzindo a dose de levodopa por administração, durante os primeiros dias ou semanas após o início do tratamento com opicapona de acordo com a condição clínica do doente (ver secção 4.4).

Dose omitida

Se a toma de uma dose foi esquecida, a próxima dose deve ser tomada à hora habitual. O doente não deve tomar uma dose extra para compensar a dose esquecida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes idosos. (ver secção 5.2).

Recomenda-se precaução no tratamento de doentes com ≥ 85 anos de idade dado que a experiência é limitada neste grupo etário.

Compromisso renal

Não é necessário o ajuste de dose em doentes com compromisso renal, uma vez que a opicapona não é excretada pelo rim (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro (“Child-Pugh” Classe A).

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado (“Child-Pugh” Classe B) é limitada. Recomenda-se precaução no tratamento destes doentes, podendo ser necessário ajuste de dose (ver secção 5.2).

Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (“Child-Pugh” Classe C), pelo que a opicapona não está recomendada nestes doentes (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Ongentys na população pediátrica com doença de Parkinson e flutuações motoras.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Feocromocitoma, paraganglioma ou outros tumores secretores de catecolaminas.

História de síndrome neuroléptica maligna e/ou rabdomiólise não-traumática.

Utilização concomitante com inibidores da monoaminoxidase (MAO-A e MAO-B) (p. ex. fenelzina, tranilcipromina e moclobemida) que não sejam para o tratamento da doença de Parkinson (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ajuste da dose da terapêutica antiparkinsoniana

Ongentys é para ser administrado como adjuvante do tratamento com levodopa. Deste modo, as precauções aplicáveis ao tratamento com levodopa devem também ser consideradas para o Ongentys. A opicapona potencia os efeitos da levodopa. Para reduzir as reações adversas dopaminérgicas relacionadas com a levodopa (p. ex. discinesias, alucinações, náuseas, vômitos e hipotensão ortostática), é frequentemente necessário ajustar a dose diária de levodopa, aumentando os intervalos entre as administrações e/ou reduzindo a quantidade de levodopa por toma, durante os primeiros dias ou semanas do tratamento com Ongentys, de acordo com a situação clínica do doente (ver secção 4.2).

Se o tratamento com Ongentys for interrompido é necessário ajustar a posologia dos outros medicamentos antiparkinsoníacos, especialmente da levodopa, para alcançar um nível suficiente de controlo dos sintomas.

Perturbações do foro psiquiátrico

Doentes e prestadores de cuidados devem ser advertidos que podem ocorrer perturbações ao nível do controlo de impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, gastos ou compras compulsivas e ingestão excessiva e compulsiva de comida, em doentes tratados com agonistas da dopamina e/ou com outros tratamentos dopaminérgicos. Os doentes devem ser monitorizados regularmente quanto ao desenvolvimento de distúrbios do controlo de impulsos. Recomenda-se a revisão do tratamento caso se desenvolvam tais sintomas.

Outras

Foram observados aumentos das enzimas hepáticas em estudos com inibidores nitrocatecolícos da catecol-*O*-metiltransferase (COMT). Deverá ser considerada uma avaliação médica geral, incluindo da função hepática, em doentes que apresentem anorexia progressiva, astenia e perda de peso num período de tempo relativamente curto.

Excipientes

Ongentys contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Ongentys contém menos do que 1 mmol (23 mg de sódio) por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Inibidores da monoaminoxidase (MAO)

A utilização de opicapona juntamente com inibidores da MAO pode levar à inibição da maioria das vias responsáveis pelo metabolismo das catecolaminas. Por este facto, o uso concomitante de opicapona e inibidores da MAO (p. ex. fenelzina, tranilcipromina e moclobemida) que não sejam para o tratamento da doença de Parkinson, está contraindicado (ver secção 4.3).

É permitido o uso concomitante de opicapona e inibidores da MAO para o tratamento da doença de Parkinson, p. ex. rasagilina (até 1 mg/dia) e selegilina (até 10 mg/dia em formulação oral ou 1,25 mg/dia em formulações de liofilizado oral).

Não existe experiência com opicapona quando utilizada concomitantemente com o inibidor da MAO-B safinamida, pelo que a sua utilização concomitante deve ser cuidadosamente ponderada.

Medicamentos metabolizados pela COMT

A opicapona pode interferir com o metabolismo de medicamentos que contêm um grupo catecol que são metabolizados pela COMT, p. ex. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dopexamina ou dobutamina, potenciando os efeitos destes medicamentos. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos doentes que estejam a ser tratados com os medicamentos referidos quando sujeitos a terapêutica com opicapona.

Antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção da noradrenalina

A experiência relativamente ao uso concomitante de opicapona com antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção da noradrenalina (p. ex. venlafaxina, maprotilina e desipramina) é limitada. Por conseguinte a sua utilização concomitante deve ser considerada com precaução.

Quinidina

Um estudo realizado em voluntários saudáveis demonstrou que quando uma dose única de 50 mg de opicapona é coadministrada (em 1 hora) com uma dose única de quinidina (600 mg), a exposição sistémica da opicapona reduziu em 37% ($AUC_{0-t_{last}}$). Por conseguinte, deve ser dada particular importância aos casos em que a quinidina tem de ser administrada com a opicapona pelo que a sua coadministração deve ser evitada.

Substratos do CYP2C8 e OATP1B1

A opicapona é um inibidor fraco *in vitro* do CYP2C8 e OATP1B1, enquanto que a repaglinida é um substrato CYP2C8 e OATP1B1 sensível. Um estudo realizado em voluntários saudáveis demonstrou que não houve alterações na exposição à repaglinida quando a repaglinida foi administrada após administrações múltiplas de dose única diária de opicapona 50 mg.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de opicapona em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. A opicapona atravessou a placenta em ratos fêmea. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Ongentys não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Os níveis de opicapona no leite de ratos fêmea em lactação foram equivalentes àqueles presentes no plasma. Desconhece-se se a opicapona ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ongentys.

Fertilidade

Os efeitos da opicapona na fertilidade em humanos não foram estudados. Estudos em animais com opicapona não indicaram efeitos prejudiciais relativamente à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A associação de opicapona com levodopa pode ter uma influência significativa na capacidade para conduzir e utilizar máquinas. A opicapona pode, juntamente com levodopa, causar tonturas, ortostatismo sintomático e sonolência. Por este motivo, deve-se ter cuidado ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram distúrbios do sistema nervoso. A discinesia foi a reação adversa mais frequentemente notificada resultante do tratamento (17,7%).

Lista de reações adversas

Na tabela abaixo (Tabela 1) são apresentadas todas as reações adversas por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As reações adversas estão classificadas sob designações de frequência, utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1- Frequência das reações adversas (MedDRA) em estudos de fase 3 controlados por placebo

Classes de Sistemas de Órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição			Diminuição do apetite, hipertrigliceridemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Sonhos anormais, alucinações, alucinações visuais, insónia	Ansiedade, depressão, alucinações auditivas, pesadelos, perturbações do sono
Doenças do Sistema Nervoso	Discinesia	Tonturas, cefaleia, sonolência	Disgeusia, hipercinesia, síncope
Afeções oculares			Olho seco
Afeções do ouvido e do labirinto			Congestão auricular
Cardiopatias			Palpitações
Vasculopatias		Hipotensão ortostática	Hipertensão, hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia
Desordens gastrointestinais		Obstipação, boca seca, náusea, vômitos	Distensão abdominal, dor abdominal, dor abdominal superior, dispepsia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares	Fasciculação e fibrilhação muscular, rigidez músculoesquelética, mialgia, dor nas extremidades

Doenças renais e urinárias			Cromatúria, noctúria
Exames complementares de diagnóstico		Creatina fosfoquinase sanguínea aumentada	Perda de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações			Queda
Perturbações gerais e alterações no local de administração			Fadiga

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não é conhecido nenhum antídoto específico. O tratamento sintomático e de suporte deve ser administrado apropriadamente. A remoção da opicapona por lavagem gástrica e/ou por inativação por administração de carvão ativado deve ser considerada.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos antiparkinsonícos, outros agentes dopaminérgicos, código ATC: N04BX04

Mecanismo de ação

A opicapona é um inibidor periférico, seletivo e reversível da catecol-*O*-metiltransferase (COMT) dotado de elevada afinidade molecular (subpicomolar), o que se traduz numa taxa de dissociação lenta do complexo enzima-opicapona e numa longa duração de ação (> 24 horas) *in vivo*.

Na presença de um inibidor da DOPA-descarboxilase (DDCI), a COMT torna-se na principal enzima metabolizadora da levodopa, catalisando a sua transformação em 3-*O*-metildopa (3-OMD), no cérebro e nos tecidos periféricos. Nos doentes medicados concomitantemente com levodopa e um DDCI periférico, tal como a carbidopa ou a benzerazida, a opicapona provoca o aumento dos níveis de levodopa no plasma, aumentando assim a resposta clínica à levodopa.

Efeitos farmacodinâmicos

A opicapona demonstrou uma inibição da COMT marcada (> 90%) e de longa duração (> 24 horas) em indivíduos saudáveis depois da administração de 50 mg de opicapona.

No estado estacionário, a opicapona 50 mg levou a um aumento significativo da extensão da exposição sistémica à levodopa, aproximadamente duas vezes mais em relação a placebo, após a administração oral de uma dose única de 100/25 mg de levodopa/carbidopa ou 100/25 mg de levodopa/benserazida 12 horas depois da toma da opicapona.

Eficácia e segurança clínica

A eficácia e segurança da opicapona foi demonstrada em dois estudos de Fase 3 em dupla ocultação, aleatorizados, controlados com placebo e fármaco ativo (apenas no Estudo 1) em 1.027 doentes adultos com doença de Parkinson tratados com levodopa/DDCI (isoladamente ou em combinação com outros medicamentos antiparkinsonianos) e com flutuações motoras de fim de dose por um período até 15 semanas. A idade média no processo de seleção foi semelhante em todos os grupos de tratamento em ambos os estudos, variando entre 61,5 e 65,3 anos. Os doentes com estadio 1 a 3 (escala de Hoehn e Yahr modificada) em ON, estavam a ser tratados com 3 a 8 doses diárias de levodopa/DDCI e apresentavam um tempo OFF médio diário de pelo menos 1,5 horas. Nos dois estudos, um total de 783 doentes recebeu tratamento com 25 mg ou 50 mg de opicapona ou placebo. No Estudo 1, 122 doentes foram tratados com 5 mg de opicapona e 122 doentes foram tratados com 200 mg de entacapona (comparador ativo). A maioria dos doentes incluídos em ambos os estudos principais foram tratados com levodopa /DDCI de libertação imediata. No total dos estudos de Fase 3 combinados, 60 doentes usavam predominantemente formulações de levodopa de libertação controlada (ou seja, > 50% das suas formulações de levodopa/DDCI), 48 dos quais usavam unicamente formulações de libertação controlada. Embora não haja evidência de que tanto a eficácia ou a segurança da opicapona seria afetada pelo uso de preparações de levodopa de libertação controlada, a experiência com tais preparações é limitada.

Nos dois estudos principais, a opicapona demonstrou eficácia clínica superior ao placebo durante o tratamento em dupla ocultação, tanto para a variável primária de eficácia, i.e. redução do tempo OFF (Tabela 2), a proporção de respondedores de tempo OFF (isto é, um indivíduo que teve uma redução no tempo OFF de pelo menos 1 hora do início do estudo ao *endpoint*) (Tabela 3) como para a maioria dos *endpoints* secundários derivados dos diários.

A redução da média dos mínimos quadrados (média LS) no tempo OFF absoluto desde o início do estudo até ao *endpoint* no grupo da entacapona foi de -78,7 minutos. A diferença na alteração da média LS no tempo OFF entre a entacapona e placebo no Estudo 1 foi -30,5 minutos. A diferença na alteração da média LS no tempo OFF da opicapona 50 mg *versus* entacapona foi de -24,8 minutos e foi demonstrada não-inferioridade da opicapona 50 mg relativamente à entacapona (intervalo de confiança de 95%: 61,4; 11,8).

Tabela 2 – Alteração no tempo absoluto OFF e ON (minutos) desde o início do estudo até ao endpoint

Tratamento	N	Média LS	95% CI	Valor de p
Estudo 1				
Alteração no tempo OFF				
Placebo	121	-48,3	--	--
OPC 5 mg	122	-77,6	--	--
OPC 25 mg	119	-73,2	--	--
OPC 50 mg	115	-103,6	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	-29,3	-65,5; 6,8	0,0558
OPC 25 mg – Placebo	--	-25,0	-61,5; 11,6	0,0902
OPC 50 mg – Placebo	--	-55,3	-92,0; -18,6	0,0016
Alteração no tempo ON total sem discinesias problemáticas^a				
Placebo	121	40,0	--	--
OPC 5 mg	122	75,6	--	--
OPC 25 mg	119	78,6	--	--
OPC 50 mg	115	100,8	--	--
OPC 5 mg – Placebo	--	35,6	-2,5; 73,7	0,0670
OPC 25 mg – Placebo	--	38,6	0,2; 77,0	0,0489
OPC 50 mg – Placebo	--	60,8	22,1; 99,6	0,0021
Estudo 2				
Alteração no tempo OFF				
Placebo	136	-54,6	--	--
OPC 25 mg	125	-93,2	--	--
OPC 50 mg	150	-107,0	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	-38,5	-77,0; -0,1	0,0900
OPC 50 mg – placebo	--	-52,4	-89,1; -15,7	0,0101
Alteração no tempo ON total sem discinesias problemáticas^a				
Placebo	136	37,9	--	--
OPC 25 mg	125	79,7	--	--
OPC 50 mg	150	77,6	--	--
OPC 25 mg – placebo	--	41,8	0,7; 82,9	0,0839
OPC 50 mg – placebo	--	39,7	0,5; 78,8	0,0852

CI = intervalo de confiança; Média LS = média dos mínimos quadrados; N = número de valores *não perdidos*; OPC = opicapona.

a. tempo ON sem discinesias problemáticas = tempo ON com discinesias não problemáticas + tempo ON sem discinesias

Tabela 3 – Taxa de respondedores tempo OFF no *Endpoint*

Tipo de resposta	Placebo (N=121)	Entacapona (N=122)	OPC 5 mg (N=122)	OPC 25 mg (N=119)	OPC 50 mg (N=115)
Estudo 1					
Redução do tempo OFF					
Respondedores, n (%)	55 (45,5)	66 (54,1)	64 (52,5)	66 (55,5)	75 (65,2)
Diferença vs. placebo					
Valor-p (95% CI)	--	0,1845 (-0,039; 0,209)	0,2851 (-0,056; 0,193)	0,1176 (-0,025; 0,229)	0,0036 (0,065; 0,316)
Estudo 2					
Redução do tempo OFF					
Respondedores, n (%)	65 (47,8)	NA	NA	74 (59,2)	89 (59,3)
Diferença vs. placebo					
Valor-p (95% CI)	--	--		0,0506 (0,001; 0,242)	0,0470 (0,003; 0,232)

CI = intervalo de confiança; N = número total de doentes; n = número de doentes com informações disponíveis; NA = não aplicável; OPC = opicapona

Nota: Um respondedor foi considerado o doente que tenha tido uma redução de pelo menos 1 hora no tempo OFF absoluto (respondedor tempo OFF)

Os resultados das extensões abertas do estudo (*Open Label* [OL]) de duração de 1 ano em 862 doentes que continuaram o tratamento a partir de estudos de dupla ocultação (Estudo 1-OL e Estudo 2-OL) demonstraram a manutenção do efeito alcançado durante os períodos dos estudos em dupla ocultação. Nas extensões OL todos os doentes começaram com uma dose de 25 mg de opicapona na 1^a semana (7 dias) independentemente do seu tratamento anterior no período de dupla ocultação. Se as flutuações motoras de fim de dose não fossem suficientemente controladas e na ausência de problemas de tolerabilidade, a dose de opicapona poderia ser aumentada para 50 mg. Se fossem observados acontecimentos adversos dopaminérgicos problemáticos, a dose de levodopa seria ajustada. Mantendo-se os eventos adversos, a dose de opicapona poderia ser então diminuída. Para outros eventos adversos, a dose de levodopa e/ou opicapona poderia ser ajustada.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ongentys em todos os subgrupos da população pediátrica com doença de Parkinson e flutuações motoras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A opicapona apresenta baixa absorção (~20%). Os resultados farmacocinéticos revelaram que a opicapona é rapidamente absorvida, com um t_{max} de 1,0 h a 2,5 h após administrações múltiplas de dose única diária de opicapona até 50 mg.

Distribuição

Estudos *in vitro*, numa concentração de opicapona entre 0,3 e 30 µg/ml, mostraram que a ligação do 14C-opicapona às proteínas plasmáticas humanas é alta (99,9%) e independente da concentração. A ligação do 14C-opicapona às proteínas plasmáticas não foi afetada pela presença de varfarina,

diazepam, digoxina e tolbutamida, e a ligação de ¹⁴C-varfarina, 2-¹⁴C-diazepam, 3H-digoxina e ¹⁴C-tolbutamida não foi afetada pela presença de opicapona nem de sulfato de opicapona, o principal metabolito humano.

Depois da administração oral da dose de 50 mg, o volume aparente de distribuição da opicapona foi 29 l com uma variabilidade interindividual de 36%.

Biotransformação

A sulfatação parece ser a principal via metabólica da opicapona em humanos, originando o metabolito inativo sulfato de opicapona. Outras vias metabólicas incluem a glucuronidação, metilação e redução.

Os metabolitos BIA 9-1103 (sulfato) e BIA 9-1104 (metilado) apresentam os picos mais abundantes no plasma, após a administração de uma dose única de 100 mg de opicapona ¹⁴C, de 67,1 e 20,5% da AUC radioativa, respetivamente. Não foram encontrados outros metabolitos em concentrações quantificáveis na maioria das amostras de plasma recolhidas durante um estudo de balanço de massa.

O metabolito reduzido da opicapona (que se verificou ser ativo em estudos não clínicos) é um metabolito *minor* no plasma humano, e representa menos de 10% da exposição total à opicapona.

Em estudos *in vitro* em microsomas hepáticos humanos, foi observada inibição *minor* do CYP1A2 e CYP2B6. Todas as reduções na atividade ocorreram essencialmente na concentração mais elevada de opicapona (10 µg/ml).

Um estudo *in vitro* mostrou que a opicapona inibiu a atividade do CYP2C8. Um estudo de dose única com opicapona 25 mg mostrou um aumento médio de 30% na taxa de exposição, mas não na extensão da mesma à repaglinida (um substrato de CYP2C8) quando os dois fármacos foram coadministrados. Um segundo estudo realizado mostrou que, no estado estacionário a opicapona 50 mg não tinha qualquer efeito sobre a exposição sistémica da repaglinida.

A opicapona reduziu a atividade CYP2C9 através de um modo de inibição competitivo / misto. No entanto, os estudos clínicos de interação realizados com varfarina mostraram efeito nulo da opicapona sobre a farmacodinâmica da varfarina, um substrato de CYP2C9.

Eliminação

Em indivíduos saudáveis o tempo de semivida ($t_{1/2}$) da opicapona foi de 0,7 h a 3,2 h, após administrações múltiplas de dose única diária de opicapona até 50 mg.

Após administrações múltiplas de dose única diária de opicapona variando entre 5 a 50 mg, o sulfato de opicapona apresentou uma longa fase terminal com tempos de semivida que variaram entre 94 h até 122 h e, como consequência deste longo tempo de semivida terminal, o sulfato de opicapona apresentou uma alta taxa de acumulação no plasma, com valores próximos de 6,6.

Após a administração oral, a depuração corporal total aparente para uma dose de 50 mg foi de 22 l/h, com uma variabilidade interindividual de 45%.

Após a administração oral única de ¹⁴C-opicapona, a principal via de eliminação da opicapona e dos seus metabolitos foi as fezes, correspondendo entre 58,5% e 76,8% da opicapona radioativa administrada (média de 67,2%). A restante opicapona radioativa foi excretada na urina (média de 12,8%) e através do ar expirado (média de 15,9%). Na urina, o metabolito principal encontrado foi o metabolito resultante da glucuronidação da opicapona, enquanto o fármaco original e outros metabolitos estavam geralmente abaixo do limite de quantificação. No geral, pode-se concluir que o rim não é a principal via de eliminação. Presume-se assim que a opicapona e os seus metabolitos sejam principalmente excretados nas fezes.

Linearidade/Não-linearidade

A exposição à opicapona aumentou proporcionalmente à dose após administrações múltiplas de dose única diária de opicapona até 50 mg.

Transportadores

Efeito dos transportadores na opicapona

Estudos *in vitro* têm demonstrado que a opicapona não é transportada pelo OATP1B1, mas é transportada pelo OATP1B3, e efluxo transportado pelo P-gp e BCRP. BIA 9-1103, o seu metabolito principal, foi transportado pelo OATP1B1 e pelo OATP1B3, e efluxo transportado pelo BCRP, mas não é um substrato para o transportador de efluxo P-gp/MDR1.

Efeito da opicapona nos transportadores

Com concentrações clinicamente relevantes, não é expectável que a opicapona iniba os transportadores OAT1, OAT3, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, BCRP, P-gp/MDR1, BSEP, MATE1 e MATE2-K, como sugerido pelos estudos *in vitro* e *in vivo*.

Idosos (≥ 65 anos)

A farmacocinética da opicapona foi avaliada em indivíduos idosos (com idades compreendidas entre os 65-78 anos) após 7 dias de administrações diárias de 30 mg. Foi observado um aumento tanto na taxa como na extensão da exposição sistémica na população idosa quando comparada com a população jovem. A inibição da atividade da S-COMT foi significativamente aumentada nos indivíduos idosos. A magnitude deste efeito não é considerada de relevância clínica.

Peso

Não há relação entre a exposição à opicapona e o peso corporal no intervalo 40-100 Kg.

Compromisso hepático

A experiência clínica em doentes com compromisso hepático moderado é limitada (*Child-Pugh* Classe B). A farmacocinética da opicapona foi avaliada em indivíduos saudáveis e em doentes com hepatite crónica moderada depois da administração de uma dose única de 50 mg. A biodisponibilidade da opicapona foi significativamente superior nos doentes com compromisso hepático crónico moderado, não sendo observados problemas de segurança. Como a opicapona deve ser utilizada em terapêutica adjuvante à levodopa, podem ser necessários ajustes de dose da levodopa, tendo em consideração o potencial aumento da exposição à levodopa e efeitos dopaminérgicos/ tolerabilidade associados. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (*Child-Pugh* Classe C) (ver secção 4.2).

Compromisso renal

A farmacocinética da opicapona não está diretamente avaliada em indivíduos com insuficiência renal crónica. Não obstante, foi efetuada uma avaliação com 50 mg de opicapona em indivíduos incluídos nos estudos de fase 3 com $GFR/1,73 m^2 < 60$ ml/min (isto é, com diminuição moderada da capacidade de eliminação renal), e usando dados agrupados do BIA 9-1103 (principal metabolito da opicapona). Os níveis plasmáticos de BIA 9-1103 não foram afetados em doentes com insuficiência renal crónica, pelo que não é necessário considerar ajustes de dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em ratos, a opicapona não afetou a fertilidade de machos e fêmeas nem o desenvolvimento pré-natal em níveis de exposição 22 vezes a exposição terapêutica em seres humanos. Em coelhas grávidas, a opicapona foi menos bem tolerada resultando no máximo em níveis de exposição sistêmica próximos ou abaixo do intervalo terapêutico. Embora o desenvolvimento embrionário-fetal não tenha sido influenciado negativamente em coelhos, o estudo não é considerado preditivo para avaliação de risco em seres humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Conteúdo da cápsula

Lactose mono-hidratada
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Amido de milho pré-gelificado
Estearato de magnésio

Cápsula

Gelatina
Laca de alumínio de índigo carmin (E 132)
Eritrosina (E 127)
Dióxido de titânio (E 171)

Pigmento de impressão

Ongentys 25 mg cápsulas
Shellac
Propilenoglicol
Solução de amônia concentrada,
Alumínio de índigo de carmin (E 132)

Ongentys 50 mg cápsulas
Shellac
Dióxido de titânio (E 171)
Propilenoglicol
Solução de amônia concentrada
Simeticone

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Frasco de HDPE: 3 anos
Blisters: 5 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blisters: Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Frascos de HDPE: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ongentys 25 mg cápsulas

Frascos brancos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, contendo 10 ou 30 cápsulas.

Blisters de OPA/Al/PVC//Al com 10 ou 30 cápsulas.

Ongentys 50 mg cápsulas

Frascos brancos de polietileno de alta densidade (HDPE) com fecho de polipropileno (PP) resistente à abertura por crianças, contendo 10, 30 ou 90 cápsulas.

Blisters de OPA/Al/PVC/Al com 10, 30 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1066/001-010

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de junho de 2016

Data da última renovação: 18 de fevereiro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPSs)**

Os requisitos para a apresentação de RPSs para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 25 mg cápsulas
opicapona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de opicapona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas
30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
(apenas para acondicionamento secundário)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1066/009 10 cápsulas
EU/1/15/1066/010 30 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ongentys 25 mg *(apenas no acondicionamento secundário)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.
(apenas no acondicionamento secundário)

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PCSN
NN
(apenas no acondicionamento secundário)

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA (BLISTER OPA/AI/PVC//AI)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 25 mg cápsulas
opicapona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 25 mg de opicapona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas
30 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1066/001 10 cápsulas
EU/1/15/1066/008 30 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ongentys 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OPA/AI/PVC//AI

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 25 mg cápsulas
opicapona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO HDPE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 50 mg cápsulas
opicapona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de opicapona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas
30 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bial - Portela & C^a, S.A.
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal
(apenas para acondicionamento secundário)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1066/005 10 cápsulas
EU/1/15/1066/006 30 cápsulas
EU/1/15/1066/007 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ongentys 50 mg *(apenas no acondicionamento secundário)*

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído. *(apenas no acondicionamento secundário)*

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN*(apenas no acondicionamento secundário)*

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA (BLISTER OPA/AI/PVC//AI)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ongentys 50 mg cápsulas
opicapona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 50 mg de opicapona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.

Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 cápsulas
30 cápsulas
90 cápsulas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/15/1066/002 10 cápsulas
EU/1/15/1066/003 30 cápsulas
EU/1/15/1066/004 90 cápsulas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

ongentys 50 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER OPA/AI/PVC//AI

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ongentys 50 mg cápsulas
opicapona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

BIAL

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ongentys 25 mg cápsulas opicapona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ongentys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ongentys
3. Como tomar Ongentys
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ongentys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ongentys e para que é utilizado

Ongentys contém a substância ativa opicapona. Este medicamento é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson e problemas de movimento associados. A doença de Parkinson é uma doença progressiva do sistema nervoso caracterizada por tremores e problemas nos movimentos.

Ongentys é indicado em adultos que estejam a tomar medicamentos contendo levodopa e inibidores da DOPA descarboxilase. Ongentys aumenta os efeitos da levodopa e ajuda a aliviar os sintomas da doença de Parkinson e os problemas de movimento associados.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ongentys

Não tome Ongentys:

- se é alérgico à opicapona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem um tumor da glândula suprarrenal (conhecido como feocromocitoma), ou do sistema nervoso (conhecido como paraganglioma), ou qualquer outro tumor que potencie o risco de uma elevação significativa da pressão arterial;
- se alguma vez sofreu de síndrome neuroléptica maligna (uma reação rara aos medicamentos antipsicóticos);
- se alguma vez sofreu de uma perturbação muscular rara chamada rabdomiólise que não tenha sido causada por lesão;
- se estiver a tomar certos medicamentos antidepressivos chamados inibidores da monoaminoxidase (MAO) (p. ex.: fenelzina, tranilcipromina ou moclobemida). Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se pode tomar o seu antidepressivo juntamente com Ongentys.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ongentys:

- se tiver problemas de fígado graves ou se tiver começado a sentir perda de apetite, perda de peso, fraqueza ou exaustão num curto período de tempo. O seu médico pode ter que reconsiderar o seu tratamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico caso se aperceba, ou a sua família/cuidador, que está a desenvolver anseios ou desejos de se comportar de formas que não são habituais para si ou se não conseguir resistir ao impulso, vontade ou tentação de efetuar algumas atividades que podem ser perigosas para si ou para os outros. Estes comportamentos são chamados «distúrbios do controlo de impulsos» e podem incluir: vício do jogo, motivação sexual anormalmente elevada ou preocupação com o aumento de pensamentos ou sensações sexuais. Comportamentos como estes foram comunicados em doentes que estavam a tomar outros medicamentos para a doença de Parkinson. O seu médico pode ter que rever o seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos não devem tomar este medicamento. Não foi estudado nestas faixas etárias, uma vez que o tratamento da doença de Parkinson não é relevante em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ongentys

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos para a depressão ou ansiedade tais como a venlafaxina, a maprotilina e a desipramida. Tomar Ongentys com estes medicamentos pode aumentar o risco de efeitos secundários. O seu médico pode ter de ajustar o seu tratamento;
- safinamida usada para a doença de Parkinson. Não há experiência do uso de Ongentys com a safinamida. O seu médico pode ter de ajustar o seu tratamento;
- medicamentos para tratar a asma como o rimiterole ou a isoprenalina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos usados para tratar reações alérgicas tais como a adrenalina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca, tais como a dobutamina, a dopamina ou a dopexamina. Ongentys pode aumentar o seu efeito.
- medicamentos para o colesterol elevado tais como a rosuvastatina, a sinvastatina, a atorvastatina ou a pravastatina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos que afetam o sistema imunitário, tais como o metotrexato. Ongentys pode aumentar o seu efeito.
- medicamentos contendo quinidina, um medicamento usado para tratar distúrbios do ritmo cardíaco ou malária. Tomar Ongentys e quinidina juntos, isto é, ao mesmo tempo, pode reduzir o efeito do Ongentys.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Ongentys não está recomendado no caso de se encontrar grávida. Deve usar um método eficaz de contraceção se considerar que poderá ficar grávida.

Não se sabe se Ongentys passa para o leite materno em humanos. Uma vez que o risco para o bebé/lactente não pode ser excluído, deve parar de amamentar durante o tratamento com Ongentys.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tomar Ongentys com levodopa pode fazer com que sinta atordoado, com tonturas ou sonolência. Não conduza e não utilize máquinas se sentir algum destes efeitos secundários.

Ongentys contém lactose e sódio

- Lactose: Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ongentys

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é 50 mg uma vez por dia.
Ongentys deve ser tomado preferencialmente à hora de deitar.

Tome Ongentys pelo menos uma hora antes ou depois de tomar o seu medicamento com levodopa.

Doses de outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson

A dose de outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson pode ter que ser ajustada quando começar a tomar Ongentys. Siga as instruções que o seu médico lhe tiver dado.

Método de administração

Ongentys é para administração oral.
Engula a cápsula inteira com um copo de água.

Se tomar mais Ongentys do que deveria

Se tomar mais Ongentys do que deveria, informe o seu médico ou farmacêutico, ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a caixa do medicamento e o folheto informativo consigo. Isto irá ajudar o médico a identificar o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Ongentys

Se se esqueceu de tomar uma dose, deve continuar o tratamento e tomar a próxima dose como programado.
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ongentys

Não pare de tomar Ongentys a menos que o seu médico lhe diga, pois os seus sintomas podem piorar. Se parar de tomar Ongentys o seu médico pode ter que ajustar a dose de outros medicamentos que esteja a tomar para tratar a doença de Parkinson.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários causados por Ongentys são normalmente ligeiros a moderados e ocorrem principalmente nas primeiras semanas de tratamento. Alguns efeitos secundários podem ser causados pelo efeito aumentado da utilização de Ongentys juntamente com levodopa.

Fale com o seu médico imediatamente se sentir qualquer efeito secundário no início do tratamento. Muitos dos efeitos secundários podem ser geridos pelo seu médico ajustando o seu medicamento com levodopa.

Informe o seu médico o mais rapidamente possível se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- movimentos corporais involuntários e incontroláveis, difíceis ou dolorosos

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- prisão de ventre
- boca seca
- sensação de enjojo (náusea)
- vômitos (estar enjoado)
- níveis elevados da enzima creatina quinase no sangue
- espasmos musculares
- tonturas
- dores de cabeça
- sonolência
- dificuldade em adormecer ou dormir
- sonhos estranhos
- sentir ou ver coisas que não existem (alucinações)
- descida da pressão arterial ao levantar-se o que causa tonturas, sensação de atordoamento ou desmaio

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- palpitações ou batimento cardíaco irregular
- ouvidos tapados
- olhos secos
- dor ou inchaço abdominal
- indigestão
- perda de peso
- perda de apetite
- níveis aumentados de triglicédeos (gordura) no sangue
- espasmos, dor ou rigidez muscular
- dor nos braços ou pernas
- paladar alterado
- movimentos corporais excessivos
- desmaio
- ansiedade
- depressão
- ouvir coisas que não existem
- pesadelos
- perturbações do sono
- cor anormal da urina
- necessidade de acordar para urinar durante a noite
- falta de ar
- pressão arterial alta ou baixa
- quedas
- sensação de falta de energia ou cansaço

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ongentys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco/blister/cartonagem após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blisters: Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Frascos: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ongentys

- A substância ativa é a opicapona. Cada cápsula contém 25 mg de opicapona.
- Os outros excipientes são:
 - o Conteúdo da cápsula: lactose monohidratada, carboximetilamido sódico (Tipo A), amido de milho pré-gelificado e estearato de magnésio
 - o Cápsula: gelatina, laca de alumínio de índigo carmin (E 132), eritrosina (E 127) e dióxido de titânio (E 171)
 - o Tinta de impressão: shellac, propilenoglicol, solução de amónia concentrada, alumínio de indigotina (E 132)

Qual o aspeto de Ongentys e conteúdo da embalagem

- Ongentys 25 mg cápsulas, de cor azul-claro, com aproximadamente 19 mm de comprimento, com “OPC 25” e “Bial” impresso nas cápsulas.

As cápsulas são acondicionadas em frascos ou blisters.

Frascos: 10 ou 30 cápsulas.

Blisters: 10 ou 30 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Deutschland/ Ελλάδα/France/
Ireland/ Italia/Κύπρος/
Luxembourg/Luxemburg/
Malta/Nederland/ Österreich/Polska/Portugal/
România**
BIAL - Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel/ Tlf/Tηλ: + 351 22 986 61 00

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

България
Medis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359(0)24274958

Česká republika
Medis Pharma s.r.o.
Tel: +386(0)15896900

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24
Eesti / Latvija/ Lietuva
Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: +386(0)15896900

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel.: +385(0)12303446

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Magyarország
Medis Hungary Kft
Tel: +36(0)23801028

Ísland / Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel / Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386(0)15896900

Slovenská republika
Medis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +42(1)232393403

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Ongentys 50 mg cápsulas

opicapona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ongentys e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ongentys
3. Como tomar Ongentys
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ongentys
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ongentys e para que é utilizado

Ongentys contém a substância ativa opicapona. Este medicamento é utilizado para o tratamento da doença de Parkinson e problemas de movimento associados. A doença de Parkinson é uma doença progressiva do sistema nervoso caracterizada por tremores e problemas nos movimentos.

Ongentys é indicado em adultos que estejam a tomar medicamentos contendo levodopa e inibidores da DOPA descarboxilase. Ongentys aumenta os efeitos da levodopa e ajuda a aliviar os sintomas da doença de Parkinson e os problemas de movimento associados.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ongentys

Não tome Ongentys:

- se é alérgico à opicapona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6);
- se tem um tumor da glândula suprarrenal (conhecido como feocromocitoma), ou do sistema nervoso (conhecido como paraganglioma), ou qualquer outro tumor que potencie o risco de uma elevação significativa da pressão arterial;
- se alguma vez sofreu de síndrome neuroléptica maligna (uma reação rara aos medicamentos antipsicóticos);
- se alguma vez sofreu de uma perturbação muscular rara chamada rabdomiólise que não tenha sido causada por lesão;
- se estiver a tomar certos medicamentos antidepressivos chamados inibidores da monoaminoxidase (MAO) (p. ex.: fenelzina, tranilcipromina ou moclobemida). Pergunte ao seu médico ou farmacêutico se pode tomar o seu antidepressivo juntamente com Ongentys.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ongentys:

- se tiver problemas de fígado graves ou se tiver começado a sentir perda de apetite, perda de peso, fraqueza ou exaustão num curto período de tempo. O seu médico pode ter que reconsiderar o seu tratamento.

Fale com o seu médico ou farmacêutico caso se aperceba, ou a sua família/cuidador, que está a desenvolver anseios ou desejos de se comportar de formas que não são habituais para si ou se não conseguir resistir ao impulso, vontade ou tentação de efetuar algumas atividades que podem ser perigosas para si ou para os outros. Estes comportamentos são chamados «distúrbios do controlo de impulsos» e podem incluir: vício do jogo, motivação sexual anormalmente elevada ou preocupação com o aumento de pensamentos ou sensações sexuais. Comportamentos como estes foram comunicados em doentes que estavam a tomar outros medicamentos para a doença de Parkinson. O seu médico pode ter que rever o seu tratamento.

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes com menos de 18 anos não devem tomar este medicamento. Não foi estudado nestas faixas etárias, uma vez que o tratamento da doença de Parkinson não é relevante em crianças e adolescentes.

Outros medicamentos e Ongentys

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe o seu médico se estiver a tomar:

- medicamentos para a depressão ou ansiedade tais como a venlafaxina, a maprotilina e a desipramida. Tomar Ongentys com estes medicamentos pode aumentar o risco de efeitos secundários. O seu médico pode ter de ajustar o seu tratamento;
- safinamida usada para a doença de Parkinson. Não há experiência do uso de Ongentys com a safinamida. O seu médico pode ter de ajustar o seu tratamento;
- medicamentos para tratar a asma como o rimiterole ou a isoprenalina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos usados para tratar reações alérgicas tais como a adrenalina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos utilizados para tratar a insuficiência cardíaca, tais como a dobutamina, a dopamina ou a dopexamina. Ongentys pode aumentar o seu efeito.
- medicamentos para o colesterol elevado tais como a rosuvastatina, a sinvastatina, a atorvastatina ou a pravastatina. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos que afetam o sistema imunitário, tais como o metotrexato. Ongentys pode aumentar o seu efeito;
- medicamentos contendo quinidina, um medicamento usado para tratar distúrbios do ritmo cardíaco ou malária. Tomar Ongentys e quinidina juntos, isto é, ao mesmo tempo, pode reduzir o efeito do Ongentys..

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Ongentys não está recomendado no caso de se encontrar grávida. Deve usar um método eficaz de contraceção se considerar que poderá ficar grávida.

Não se sabe se Ongentys passa para o leite materno em humanos. Uma vez que o risco para o bebé/lactente não pode ser excluído, deve parar de amamentar durante o tratamento com Ongentys.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tomar Ongentys com levodopa pode fazer com que sinta atordoado, com tonturas ou sonolência. Não conduza e não utilize máquinas se sentir algum destes efeitos secundários.

Ongentys contém lactose e sódio

- Lactose: Se tiver sido informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.
- Sódio: Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por cápsula ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Ongentys

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome Ongentys pelo menos uma hora antes ou depois de tomar o seu medicamento com levodopa.

Ongentys é para administração oral.
Engula a cápsula inteira com um copo de água.

Doses de outros medicamentos para tratar a doença de Parkinson

A dose de outros medicamentos para o tratamento da doença de Parkinson pode ter que ser ajustada quando começar a tomar Ongentys. Siga as instruções que o seu médico lhe tiver dado.

Método de administração
A dose recomendada é 50 mg uma vez por dia.
Ongentys deve ser tomado preferencialmente à hora de deitar.

Se tomar mais Ongentys do que deveria

Se tomar mais Ongentys do que deveria, informe o seu médico ou farmacêutico, ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a caixa do medicamento e o folheto informativo consigo. Isto irá ajudar o médico a identificar o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar Ongentys

Se se esqueceu de tomar uma dose, deve continuar o tratamento e tomar a próxima dose como programado.
Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Ongentys

Não pare de tomar Ongentys a menos que o seu médico lhe diga, pois os seus sintomas podem piorar. Se parar de tomar Ongentys o seu médico pode ter que ajustar a dose de outros medicamentos que esteja a tomar para tratar a doença de Parkinson.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários causados por Ongentys são normalmente ligeiros a moderados e ocorrem principalmente nas primeiras semanas de tratamento. Alguns efeitos secundários podem ser causados pelo efeito aumentado da utilização de Ongentys juntamente com levodopa.

Fale com o seu médico imediatamente se sentir qualquer efeito secundário no início do tratamento. Muitos dos efeitos secundários podem ser geridos pelo seu médico ajustando o seu medicamento com levodopa.

Informe o seu médico o mais rapidamente possível se sentir algum dos seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas
- movimentos corporais involuntários e incontroláveis, difíceis ou dolorosos

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- prisão de ventre
- boca seca
- sensação de enjojo (náusea)
- vômitos (estar enjoado)
- níveis elevados da enzima creatina quinase no sangue
- espasmos musculares
- tonturas
- dores de cabeça
- sonolência
- dificuldade em adormecer ou dormir
- sonhos estranhos
- sentir ou ver coisas que não existem (alucinações)
- descida da pressão arterial ao levantar-se o que causa tonturas, sensação de atordoamento ou desmaio

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- palpitações ou batimento cardíaco irregular
- ouvidos tapados
- olhos secos
- dor ou inchaço abdominal
- indigestão
- perda de peso
- perda de apetite
- níveis aumentados de triglicédeos (gordura) no sangue
- espasmos, dor ou rigidez muscular
- dor nos braços ou pernas
- paladar alterado
- movimentos corporais excessivos
- desmaio
- ansiedade
- depressão
- ouvir coisas que não existem
- pesadelos
- perturbações do sono
- cor anormal da urina
- necessidade de acordar para urinar durante a noite
- falta de ar
- pressão arterial alta ou baixa
- quedas
- sensação de falta de energia ou cansaço

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ongentys

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco/blister/cartonagem após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blisters: Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Frascos: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ongentys

- A substância ativa é a opicapona. Cada cápsula contém 50 mg de opicapona.
- Os outros excipientes são:
 - o Conteúdo da cápsula: lactose monohidratada, carboximetilamido sódico (Tipo A), amido de milho pré-gelificado e estearato de magnésio
 - o Cápsula: gelatina, laca de alumínio de índigo carmin (E 132), eritrosina (E 127) e dióxido de titânio (E 171)
 - o Tinta de impressão: shellac, dióxido de titânio (E 171), propilenoglicol, solução de amónia concentrada, simeticone

Qual o aspeto de Ongentys e conteúdo da embalagem

- Ongentys 50 mg cápsulas, de cor azul-escuro, com aproximadamente 19 mm de comprimento, com “OPC 50” e “Bial” impresso nas cápsulas.

As cápsulas são acondicionadas em frascos ou blisters.

Frascos: 10, 30 ou 90 cápsulas.

Blisters: 10, 30 ou 90 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Deutschland/ Ελλάδα/France/
Ireland/ Italia/Κύπρος/
Luxembourg/Luxemburg/
Malta/Nederland/ Österreich/Polska/Portugal/
România**
BIAL - Portela & C^a, S.A.
Tél/Tel/ Tlf/Tηλ: + 351 22 986 61 00

España
Laboratorios BIAL, S.A.
Tel: + 34 91 562 41 96

България
Medis Pharma Bulgaria EOOD
Тел.: +359(0)24274958

Česká republika
Medis Pharma s.r.o.
Tel: +386(0)15896900

Danmark

Nordicinfu Care AB
Tlf: +45 (0) 70 28 10 24

Eesti / Latvija/ Lietuva
Medis Pharma Lithuania UAB
Tel: +386(0)15896900

Hrvatska
Medis Adria d.o.o.
Tel.: +385(0)12303446

Suomi/Finland
Nordicinfu Care AB
Puh/Tel: +358 (0) 207 348 760

Magyarország
Medis Hungary Kft
Tel: +36(0)23801028

Ísland / Sverige
Nordicinfu Care AB
Tel / Sími: +46 (0) 8 601 24 40

Norge
Nordicinfu Care AB
Tlf: +47 (0) 22 20 60 00

Slovenija
Medis d.o.o.
Tel: +386(0)15896900

Slovenská republika
Medis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel: +42(1)232393403

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.