

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

50 mg /12,5 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 50 mg di levodopa, 12,5 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p> <p><u>Eccipiente con effetti noti</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro.</p>
75 mg /18,75 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 75 mg di levodopa, 18,75 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p> <p><u>Eccipiente con effetti noti</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro.</p>
100 mg/25 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di levodopa, 25 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p> <p><u>Eccipiente con effetti noti</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro e 2,1 mg di lacca di alluminio rosso Allura (E129).</p>
125 mg /31,25 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 125 mg di levodopa, 31,25 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p> <p><u>Eccipiente con effetti noti</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro.</p>
150 mg /37,5 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 150 mg di levodopa, 37,5 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p> <p><u>Eccipiente con effetti noti</u> Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro e 2,9 mg di lacca di alluminio carmoisina (E122).</p>
175 mg /43,75 mg/200 mg:	<p>Ogni compressa rivestita con film contiene 175 mg di levodopa, 43,75 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.</p>

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro.

200 mg /50 mg/200 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di levodopa, 50 mg di carbidopa e 200 mg di entacapone.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 80 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

50 mg /12,5 mg/200 mg:

Compressa di colore marrone chiaro, biconvessa, circolare riportante "50" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 14 mm di diametro.

75 mg /18,75 mg/200 mg:

Compressa di colore arancio pallido, biconvessa, ovale, riportante "75" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 16x10 mm.

100 mg/25 mg/200 mg:

Compressa di colore rosso pallido, biconvessa, oblunga, riportante "100" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 17x9 mm.

125 mg /31,25 mg/200 mg:

Compressa di colore marrone giallastro, biconvessa, circolare riportante "125" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 14 mm di diametro.

150 mg /37,5 mg/200 mg:

Compressa di colore rosso scuro, biconvessa, ovale, riportante "150" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 16x10 mm.

175 mg /43,75 mg/200 mg:

Compressa di colore marrone pastello, biconvessa, ellittica riportante "175" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 17x10 mm.

200 mg /50 mg/200 mg:

Compressa di colore marrone, biconvessa, oblunga riportante "200" su un lato e liscia sull'altro. Dimensioni: circa 17x9 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva è indicato per il trattamento dei pazienti adulti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di fine dose non stabilizzate dal trattamento con levodopa/inibitore della dopa decarbossilasi (DDC).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose giornaliera ottimale deve essere determinata con attenta titolazione di levodopa in ciascun paziente. La dose giornaliera deve essere ottimizzata preferibilmente usando 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 levodopa/carbidopa/entacapone).

I pazienti devono essere istruiti ad assumere una sola compressa di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva per somministrazione. I pazienti trattati con meno di 70-100 mg di carbidopa/giorno hanno una maggior probabilità di presentare nausea e vomito. Sebbene si abbia un'esperienza limitata con una dose giornaliera complessiva superiore a 200 mg di carbidopa, la dose massima giornaliera raccomandata di entacapone è di 2.000 mg e pertanto la dose massima è di 10 compresse/giorno per i dosaggi di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva da 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 Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg corrispondono a 375 mg di carbidopa al giorno. Secondo questa dose giornaliera di carbidopa, la massima dose giornaliera raccomandata per il dosaggio da 175 mg/43,75 mg/200 mg è di 8 compresse/giorno e per il dosaggio di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva da 200 mg/50 mg/200 mg è di 7 compresse al giorno.

In generale, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve essere usato nei pazienti in trattamento con dosi corrispondenti di preparazioni a rilascio standard a base di levodopa /inibitore della DDC ed entacapone.

Come far passare i pazienti trattati con preparazioni a base di levodopa/inibitore della DDC (carbidopa o benserazide) e compresse di entacapone a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva

a. I pazienti in trattamento con entacapone e levodopa/carbidopa a rilascio standard a dosi corrispondenti ai dosaggi delle compresse di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva possono essere fatti passare direttamente alle compresse corrispondenti di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva.

Per esempio, un paziente che assume una compressa da 50 mg/12,5 mg di levodopa/carbidopa con una compressa di entacapone 200 mg quattro volte al giorno può assumere una compressa da 50 mg/12,5 mg/200 mg di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva quattro volte al giorno al posto delle proprie dosi abituali di levodopa/carbidopa ed entacapone.

b. Quando si inizia la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva nei pazienti in trattamento con entacapone e levodopa/carbidopa a dosi differenti da quelle delle compresse di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva da 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), il dosaggio di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve essere titolato con cautela per la risposta clinica ottimale. All'avvio, la dose di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve essere regolata in modo da corrispondere il più possibile alla dose giornaliera totale di levodopa attualmente usata.

c. Quando si inizia la terapia con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva in pazienti in trattamento con entacapone e levodopa/benserazide in formulazione a rilascio standard, il dosaggio di levodopa/benserazide deve essere sospeso la notte precedente, e Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve essere avviato la mattina seguente. La dose iniziale di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve fornire la stessa quantità di levodopa o una dose leggermente (5-10%) superiore.

Come far passare i pazienti non in trattamento con entacapone a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva

L'avvio di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva può essere preso in considerazione alle dosi corrispondenti alla terapia in corso in alcuni pazienti con malattia di Parkinson che presentano fluttuazioni motorie di fine dose, non stabilizzati dal loro trattamento in corso a rilascio standard con levodopa /inibitore della DDC. Tuttavia, non si raccomanda un passaggio diretto da levodopa/inibitore della DDC a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva ai pazienti con discinesie o la cui dose giornaliera di levodopa è superiore a 800 mg. In questi pazienti è consigliabile introdurre il trattamento con entacapone come trattamento separato (compresse di entacapone) e se necessario regolare la dose di levodopa, prima di passare a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva.

Entacapone aumenta gli effetti di levodopa. Pertanto potrebbe essere necessario, in particolare nei pazienti con discinesia, ridurre le dosi di levodopa del 10-30% entro i primi giorni / prime settimane dall'avvio del trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva. La dose giornaliera di levodopa può essere ridotta prolungando gli intervalli di dosaggio e/o riducendo la quantità di levodopa per somministrazione, a seconda delle condizioni cliniche del paziente.

Aggiustamento della dose nel corso del trattamento

Quando è necessaria una quantità maggiore di levodopa, si deve prendere in considerazione un aumento nella frequenza delle somministrazioni e/o nell'uso di un dosaggio alternativo di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva, comunque entro le raccomandazioni di dosaggio.

Quando è necessaria una quantità inferiore di levodopa, la dose giornaliera complessiva di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva deve essere diminuita riducendo la frequenza di somministrazione prolungando il tempo tra una dose e l'altra, o riducendo il dosaggio di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva a una somministrazione.

In caso di uso concomitante di altri prodotti a base di levodopa e di una compressa di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva, si devono seguire le raccomandazioni relative alla dose massima raccomandata.

Interruzione del trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva: Se il trattamento con levodopa/carbidopa/entacapone viene interrotto e il paziente viene fatto passare alla terapia con levodopa/inibitore della DDC senza entacapone, è necessario regolare il dosaggio degli altri trattamenti antiparkinson, in particolare di levodopa, per ottenere un sufficiente controllo dei sintomi di Parkinson.

Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di levodopa/carbidopa/entacapone nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Anziani: Negli anziani non è necessaria alcuna regolazione della dose di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva.

Compromissione epatica: Si consiglia di somministrare Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva con cautela nei pazienti con compromissione epatica di grado da lieve a moderato. Può essere necessaria una riduzione della dose (vedere paragrafo 5.2). Per compromissione epatica grave vedere il paragrafo 4.3.

Danno renale: il danno renale non influisce sulla farmacocinetica di entacapone. Non sono stati riportati studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa nei pazienti con insufficienza renale, pertanto la terapia con levodopa/carbidopa/entacapone deve essere somministrata con cautela ai pazienti con grave danno renale, compresi quelli in dialisi (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Ogni compressa deve essere assunta oralmente con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). Una compressa contiene una dose di trattamento; la compressa deve essere somministrata solo come compressa intera.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Compromissione epatica grave.
- Glaucoma ad angolo acuto.
- Feocromocitoma.

- Co-somministrazione di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva e inibitori non selettivi della monoamino ossidasi (MAO-A e MAO-B) (per es. fenelzina, tranilcipromina).
- Co-somministrazione con un inibitore selettivo delle MAO-A e un inibitore selettivo delle MAO-B (vedere paragrafo 4.5).
- Storia precedente di sindrome neurolettica maligna (SNM) e/o rabdomiolisi non traumatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva non è raccomandato per il trattamento delle reazioni extrapiramidali indotte dai farmaci.
- La terapia con levodopa/carbidopa/entacapone deve essere somministrata con cautela nei pazienti con cardiopatia ischemica, grave patologia cardiovascolare o polmonare, asma bronchiale, patologia renale o endocrina, storia di ulcera peptica o di convulsioni.
- Nei pazienti con una storia di infarto miocardico con aritmie atriali o ventricolari nodali residue la funzionalità cardiaca deve essere mantenuta sotto controllo medico, con particolare attenzione durante il periodo iniziale di regolazione della dose.
- Tutti i pazienti trattati con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva devono essere mantenuti sotto attento controllo medico per lo sviluppo di alterazioni mentali, depressione con tendenze suicidarie e altri gravi comportamenti antisociali. I pazienti con psicosi passata o attuale devono essere trattati con cautela.
- La somministrazione concomitante di antipsicotici con proprietà bloccanti dei recettori della dopamina, in particolare gli antagonisti dei recettori D₂, deve essere effettuata con cautela ed il paziente deve essere mantenuto sotto attento controllo medico per la perdita dell'effetto antiparkinson o il peggioramento dei sintomi di Parkinson.
- I pazienti con glaucoma ad angolo aperto cronico possono essere trattati con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva con cautela, purché la pressione intra-oculare sia ben controllata e il paziente sia mantenuto sotto controllo medico per eventuali alterazioni della pressione intra-oculare.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva può indurre ipotensione ortostatica: pertanto deve essere somministrato con cautela ai pazienti in terapia con altri medicinali che possono causare ipotensione ortostatica.
- Entacapone in associazione a levodopa è stato associato a sonnolenza ed episodi di sonno improvviso nei pazienti con malattia di Parkinson: pertanto, si deve prestare attenzione durante la guida o l'uso di macchinari (vedere paragrafo 4.7).
- Negli studi clinici le reazioni avverse dopaminergiche, per es. la discinesia, sono risultati più comuni nei pazienti trattati con entacapone e agonisti dopaminergici (come la bromocriptina), selegilina o amantadina rispetto a quelli trattati con placebo con questa combinazione. Quando il trattamento con levodopa/carbidopa/entacapone viene sostituito in un paziente attualmente non in trattamento con entacapone, le dosi di altri medicinali antiparkinson potrebbero dover essere regolate.
- In rari casi, nei pazienti con malattia di Parkinson sono state osservate rabdomiolisi secondaria a gravi discinesie o sindrome neurolettica maligna (SNM). Pertanto, qualsiasi riduzione improvvisa o interruzione della dose di levodopa deve essere mantenuta sotto attenta osservazione, in particolare nei pazienti trattati anche con neurolettici. La SNM, compresa la rabdomiolisi e l'ipertermia, è caratterizzata da sintomi motori (rigidità, mioclono, tremori), alterazioni dello stato mentale (per es., agitazione, confusione, coma), ipertermia, disfunzione autonoma (tachicardia, pressione arteriosa labile) e innalzamento dei valori di creatinina sierica. In singoli casi possono essere evidenti solo alcuni di questi sintomi e/o reperti. Per la gestione appropriata della SNM è importante la diagnosi precoce. Con l'interruzione improvvisa dei farmaci antiparkinson è stata riferita una sindrome simile alla sindrome neurolettica maligna, comprendente rigidità muscolare, innalzamento della temperatura corporea, alterazioni dello stato mentale e aumento della creatinina sierica. Nelle sperimentazioni controllate in cui entacapone è stato interrotto improvvisamente non sono state riferite né SNM né rabdomiolisi associate a entacapone. Dall'immissione in commercio di entacapone sono stati riferiti casi isolati di SNM, in particolare a seguito dell'improvvisa riduzione o interruzione di entacapone e di altri medicinali dopaminergici concomitanti. Ove sia considerato necessario, la sostituzione di

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva con levodopa e inibitore della DDC senza entacapone o altro trattamento dopaminergico deve procedere lentamente, e potrebbe rendersi necessario un aumento della dose di levodopa.

- In caso di necessità di anestesia generale, la terapia con levodopa/carbidopa/entacapone può essere continuata fintanto che al paziente è permesso di assumere fluidi e medicinali per bocca. Se la terapia deve essere temporaneamente sospesa, Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva può essere avviato nuovamente non appena è possibile assumere medicinali per bocca, alla stessa dose giornaliera precedente.
- Durante la terapia a lungo termine con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva si raccomanda la valutazione periodica della funzionalità epatica, emopoietica, cardiovascolare e renale.
- Nei pazienti che presentano diarrea si raccomanda il controllo del peso corporeo al fine di evitare una perdita di peso potenzialmente eccessiva. La diarrea prolungata o persistente che compare durante l'uso di entacapone può essere un segno di colite. In caso di diarrea prolungata o persistente, il farmaco deve essere interrotto e si devono prendere in considerazione analisi e una terapia medica appropriata.
- I pazienti dovranno essere monitorati per l'eventuale sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e le persone che se ne prendono cura devono essere edotti del fatto che nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, compreso Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva, possono presentarsi i sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi tra cui gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione compulsiva e alimentazione incontrollata. In caso di comparsa di questi sintomi si raccomanda di rivedere il trattamento.
- Nei pazienti che presentano anoressia progressiva, astenia e calo del peso corporeo entro un periodo di tempo relativamente breve si deve prendere in considerazione una visita medica generale che comprenda l'analisi della funzionalità epatica.
- Levodopa/carbidopa possono causare risultati falsi positivi quando si usa un dipstick per analizzare i chetoni urinari; tale reazione non viene alterata dalla bollitura del campione di urina. L'uso di metodi di glucosio ossidasi può dare risultati falsi negativi per la glicosuria.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 100 mg/25 mg/200 mg contiene lacca di alluminio rosso Allura (E129). Può provocare reazioni allergiche.
- Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva 150 mg/37,5 mg/200 mg contiene lacca di alluminio carmoisina (E122). Può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Altri medicinali antiparkinson: A oggi non vi sono indicazioni di interazioni che precludano l'uso concomitante di medicinali antiparkinson standard con la terapia a base di levodopa/carbidopa/entacapone. Ad alte dosi, entacapone può influire sull'assorbimento di carbidopa. Tuttavia con il programma di assunzione raccomandato (200 mg di entacapone fino a 10 volte al giorno) non sono state osservate interazioni con carbidopa. Le interazioni tra entacapone e selegilina sono state studiate in studi con dose ripetuta in pazienti con malattia di Parkinson trattati con levodopa/inibitore della DDC, e non è stata osservata alcuna interazione. Quando viene usata con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva, la dose giornaliera di selegilina non deve superare i 10 mg.

Si deve prestare cautela quando i principi attivi che seguono sono somministrati in concomitanza alla terapia con levodopa.

Antipertensivi: Quando levodopa viene aggiunta al trattamento dei pazienti già in terapia con antipertensivi può presentarsi ipotensione posturale sintomatica. Può essere necessaria la regolazione della dose dei farmaci antipertensivi.

Antidepressivi: In rari casi con l'uso concomitante di antidepressivi triciclici e levodopa/carbidopa sono state riferite reazioni di ipertensione e discinesia. Le interazioni tra entacapone e imipramina e tra entacapone e moclobemide sono state studiate in studi in dose singola sui volontari sani. Non è stata osservata alcuna interazione farmacodinamica. Un numero significativo di pazienti con malattia di Parkinson è stato trattato con la combinazione di levodopa, carbidopa ed entacapone e svariati principi attivi tra cui inibitori delle MAO-A, antidepressivi triciclici, inibitori della ricaptazione della noradrenalina come desipramina, maprotilina e venlafaxina e medicinali metabolizzati dalle COMT (per es. composti a struttura catecolaminica, paroxetina). Non è stata osservata alcuna interazione farmacodinamica. Tuttavia, si deve esercitare cautela quando questi medicinali vengono usati in concomitanza con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Altri principi attivi: Gli antagonisti dei recettori dopaminergici (per es. alcuni antipsicotici e antiemetici), fenitoina e papaverina possono ridurre l'effetto terapeutico della levodopa. I pazienti che assumono questi medicinali con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva devono essere mantenuti sotto stretto controllo medico per un'eventuale perdita di risposta terapeutica.

A causa dell'affinità di entacapone con il citocromo P450 2C9 *in vitro* (vedere paragrafo 5.2), Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva potrebbe potenzialmente interferire con i principi attivi il cui metabolismo dipende da questo isoenzima, come per es. l'S-warfarin. Tuttavia, in uno studio di interazione su volontari sani, entacapone non ha modificato i livelli plasmatici di S-warfarin, mentre l'AUC di R-warfarin è aumentata in media del 18% [IC₉₀ 11-26%]. I valori INR sono aumentati in media del 13% [IC₉₀ 6-19%]. Si raccomanda pertanto un controllo dell'INR quando si avvia Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva nei pazienti in terapia con warfarin.

Altre forme d'interazione: Poiché levodopa compete con alcuni aminoacidi, in alcuni pazienti che seguono una dieta altamente proteica l'assorbimento di Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva potrebbe risultare compromesso.

Nel tratto gastrointestinale levodopa ed entacapone possono formare dei chelati con il ferro. Pertanto Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva e i preparati a base di ferro devono essere assunti ad almeno 2-3 ore di distanza (vedere paragrafo 4.8).

Dati in vitro: Entacapone si lega al sito di legame dell'albumina umana II, che lega anche svariati altri medicinali tra cui diazepam e ibuprofene. Secondo gli studi *in vitro*, non si prevede uno spostamento significativo alle concentrazioni terapeutiche dei medicinali. Pertanto, a oggi non vi sono state indicazioni di tali interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati sull'uso della combinazione levodopa/carbidopa/entacapone nelle donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva dei singoli componenti (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva non deve essere usato durante la gravidanza a meno che i benefici non superino chiaramente i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Levodopa viene escreto nel latte materno umano. Esistono prove che l'allattamento venga soppresso durante il trattamento con levodopa. Negli animali, carbidopa ed entacapone vengono escreti nel latte, ma non è noto se vengano escreti anche nel latte materno umano. La sicurezza di levodopa, carbidopa o entacapone per il lattante non è nota. Durante il trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva non si deve allattare al seno.

Fertilità

Negli studi preclinici condotti su entacapone, carbidopa o levodopa in monoterapia non sono state osservate reazioni avverse sulla fertilità. Non sono stati condotti studi di fertilità nell'animale con la combinazione di entacapone, levodopa e carbidopa.

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

Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva può alterare in modo importante la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Levodopa, carbidopa ed entacapone in associazione possono causare capogiri e ortostatismo sintomatico. Si deve pertanto prestare cautela durante la guida o l'uso di macchinari.

I pazienti in trattamento con Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva che presentino sonnolenza e/o improvvisi colpi di sonno devono astenersi dalla guida e dall'esecuzione di qualsiasi attività in cui una ridotta vigilanza potrebbe esporre se stessi o altre persone al rischio di danni gravi o morte (es. uso di macchinari) fino alla risoluzione di tali eventi ricorrenti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

a. Sintesi del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse segnalate con maggior frequenza con levodopa/carbidopa/entacapone sono discinesia, che si presenta nel 19% circa dei pazienti; sintomi gastrointestinali, tra cui nausea e diarrea, che si presentano rispettivamente nel 15% e nel 12% circa dei pazienti; dolori muscolari, muscoloscheletrici e del tessuto connettivo, che si presentano nel 12% circa dei pazienti; ed un'innocua colorazione rosso-brunastra dell'urina (cromaturia) che si presenta nel 10% circa dei pazienti. Negli studi clinici su levodopa/carbidopa/entacapone o entacapone combinato a levodopa/inibitore della DDC sono stati identificati gravi casi di emorragia gastrointestinale (non comune) e angioedema (raro). Con levodopa/carbidopa/entacapone possono presentarsi grave epatite dalle caratteristiche soprattutto colestatiche, rabdomiolisi e sindrome neurolettica maligna, sebbene nei dati delle sperimentazioni cliniche non siano stati identificati casi.

b. Tabella riepilogativa delle reazioni avverse

Le reazioni avverse che seguono, elencate nella Tabella 1, sono state raccolte sia dai dati combinati di undici sperimentazioni cliniche in doppio cieco su 3230 pazienti (1810 trattati con levodopa/carbidopa/entacapone o entacapone combinato a levodopa/inibitore della DDC, e 1420 trattati con placebo combinato a levodopa/inibitore della DDC o cabergolina combinata a levodopa/inibitore della DDC), sia dai dati post-marketing dal lancio di entacapone sul mercato per l'uso combinato con levodopa/inibitore della DDC.

Le reazioni avverse sono classificate per frequenza in ordine decrescente in base alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, perché non è possibile derivare una stima valida dalle sperimentazioni cliniche o dagli studi epidemiologici).

Tabella 1. Reazioni avverse

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: Anemia
Non comune: Trombocitopenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: Peso diminuito*, appetito ridotto*

Disturbi psichiatrici

Comune: Depressione, allucinazioni, stato confusionale*, sogni anormali*, ansia, insonnia
Non comune: Psicosi, agitazione*
Non nota: Comportamento suicida

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Discinesia*
Comune: Parkinsonismo aggravato (per es. bradicinesia)*, tremore, fenomeno on e off, distonia, insufficienza mentale (per es. compromissione della memoria, demenza), sonnolenza, capogiro*, cefalea
Non nota: Sindrome maligna da neurolettici*

Patologie dell'occhio

Comune: Visione offuscata

Patologie cardiache

Comune: Eventi cardiaci ischemici diversi da infarto miocardico (per es. angina pectoris)**,
irregolarità del ritmo cardiaco
Non comune: Infarto miocardico**

Patologie vascolari

Comune: Ipotensione ortostatica, ipertensione
Non comune: Emorragia gastrointestinale

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Dispnea

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Diarrea*, nausea*
Comune: Stipsi*, vomito*, dispepsia, dolore e fastidio addominale*, bocca secca*
Non comune: Colite*, disfagia

Patologie epatobiliari

Non comuni: Anomalie degli esami di funzionalità epatica*
Non nota: Epatite principalmente di tipo colestatico (vedere paragrafo 4.4)*

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: Eruzione cutanea*, iperidrosi
Non comune: Cambiamento di colore, ad esclusione di quello delle urine (per es. pelle, unghie, capelli, sudore)*
Raro: Angioedema
Non nota: Orticaria*

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: Dolore muscolare, muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*
Comune: Spasmi muscolari, artralgia
Non nota: Rabbdomiolisi*

Patologie renali ed urinarie

Molto comune: Cromaturia*
Comune: Infezione delle vie urinarie
Non comune: Ritenzione di urina

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Dolore toracico, edema periferico, cadute, alterazione dell'andatura, astenia, stanchezza
Non comune: Malessere

*Reazioni avverse attribuibili soprattutto a entacapone o maggiormente frequenti (con una differenza di frequenza almeno dell'1% nei dati della sperimentazione clinica) con entacapone che non con levodopa/inibitore della DDC in monoterapia.

Vedere il paragrafo c.

**I tassi di incidenza dei casi di infarto miocardico e altre cardiopatie ischemiche (rispettivamente dello 0,43% e dell'1,54%) derivano da un'analisi di 13 studi in doppio cieco su 2082 pazienti con fluttuazioni motorie di fine dose in terapia con entacapone.

c. Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse attribuibili soprattutto a entacapone o che sono più frequenti con entacapone che non con levodopa/inibitore della DDC in monoterapia sono indicate con un asterisco nella Tabella 1, paragrafo 4.8b. Alcune di queste reazioni avverse sono correlate all'aumento dell'attività dopaminergica (per es. discinesia, nausea e vomito) e si presentano più comunemente all'avvio della terapia. La riduzione della dose di levodopa riduce la gravità e la frequenza di queste reazioni dopaminergiche. Poche reazioni avverse sono notoriamente direttamente attribuibili al principio attivo entacapone, compresa la diarrea e la colorazione rosso-brunstra dell'urina. In alcuni casi entacapone può causare anche una alterazione della colorazione di pelle, unghie, capelli e sudore. Altre reazioni avverse riportate con un asterisco nella Tabella 1, paragrafo 4.8b sono contrassegnate sulla base o della loro maggior frequenza (con una differenza di frequenza almeno dell'1%) nei dati della sperimentazione clinica su entacapone rispetto a levodopa/DDCI in monoterapia o nei rapporti di sicurezza di singoli casi ricevuti dopo il lancio di entacapone sul mercato.

Raramente si sono presentate convulsioni con levodopa/carbidopa; tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con la terapia a base di levodopa/carbidopa.

Disturbi del controllo degli impulsi: nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici e/o altri trattamenti dopaminergici contenenti levodopa, compreso Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva, possono presentarsi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo, alimentazione compulsiva e alimentazione incontrollata (vedere paragrafo 4.4).

Entacapone in associazione a levodopa è stato associato a casi isolati di eccessiva sonnolenza durante il giorno ed episodi improvvisi di sonno.

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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I dati post-marketing comprendono casi isolati di sovradosaggio nei quali le dosi giornaliere massime riferite di levodopa ed entacapone erano rispettivamente di almeno 10.000 mg e 40.000 mg. I sintomi e segni acuti in questi casi di sovradosaggio comprendevano agitazione, stato confusionale, coma, bradicardia, tachicardia ventricolare, respiro di Cheyne-Stokes, alterazione della colorazione di pelle, lingua e congiuntiva e cromaturia. La gestione del sovradosaggio acuto di levodopa/carbidopa/entacapone è simile a quella del sovradosaggio acuto di levodopa. La piridossina, tuttavia, non è efficace nell'invertire le azioni di levodopa/carbidopa/entacapone.

Si consiglia il ricovero ospedaliero del paziente e l'uso di misure generali di supporto con immediata lavanda gastrica e dosi ripetute di carbone vegetale nel tempo. Questo potrebbe velocizzare l'eliminazione di entacapone, in particolare riducendone l'assorbimento/riassorbimento nel tratto gastrointestinale. Si devono mantenere sotto attento controllo medico l'adeguatezza degli apparati respiratorio, circolatorio e renale e fare uso di appropriate misure di supporto. Si deve avviare il monitoraggio ECG e mantenere sotto attento controllo medico il paziente per il possibile sviluppo di aritmie. Se necessario, si deve somministrare un'appropriata terapia antiaritmica. Si deve prendere in considerazione la possibilità che il paziente abbia assunto altri principi attivi oltre a Levodopa/Carbidopa/Entacapone Teva. Il valore della dialisi nel trattamento del sovradosaggio non è noto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: farmaci anti-parkinson, dopamina e derivati della dopamina, codice ATC: N04BA03

In base alle informazioni attualmente note, i sintomi della malattia di Parkinson sono correlati alla deplezione di dopamina nel corpo striato. La dopamina non attraversa la barriera ematoencefalica. Levodopa, il precursore della dopamina, attraversa la barriera ematoencefalica e allevia i sintomi della malattia. Poiché levodopa viene ampiamente metabolizzata in periferia, solo una piccola parte della dose somministrata raggiunge il sistema nervoso centrale quando levodopa viene somministrato senza inibitori metabolici dell'enzima.

Carbidopa e benserazide sono inibitori periferici della DDC che riducono il metabolismo periferico di levodopa a dopamina: pertanto una maggior quantità di levodopa risulta disponibile per il cervello. Quando la decarbossilazione di levodopa viene ridotta dalla co-somministrazione di un inibitore della DDC, è possibile usare una dose inferiore di levodopa e si riduce così anche l'incidenza delle reazioni avverse come la nausea.

Con l'inibizione della decarbossilasi da parte di un inibitore della DDC, la catecol-*O*-metiltransferasi (COMT) diventa la via metabolica periferica principale che catalizza la conversione di levodopa a 3-*O*-metildopa (3-OMD), un metabolita potenzialmente dannoso di levodopa. Entacapone è un inibitore reversibile e specifico della COMT ad azione soprattutto periferica ideato per la somministrazione concomitante con levodopa. Entacapone rallenta la clearance di levodopa dal flusso ematico, causando così una maggiore area sotto la curva (AUC) nel profilo farmacocinetico di levodopa. Di conseguenza la risposta clinica a ogni dose di levodopa viene aumentata e prolungata.

Le prove degli effetti terapeutici di levodopa/carbidopa/entacapone sono basate su due studi di fase III in doppio cieco, nei quali a 376 pazienti con malattia di Parkinson e fluttuazioni motorie di fine dose è stato somministrato entacapone o placebo con ogni dose di levodopa/inibitore della DDC. Il tempo giornaliero ON con e senza entacapone è stato registrato dai pazienti nei diari d'uso domestico. Nel primo studio, entacapone ha aumentato la media giornaliera di tempo ON di 1 h 20 min (IC_{95%} 45 min, 1 h 56 min) dal basale. Questo corrispondeva a un aumento dell'8,3% nella percentuale di tempo ON giornaliero. Di conseguenza, la riduzione di tempo OFF giornaliero era del 24% nel gruppo di entacapone e dello 0% nel gruppo del placebo. Nel secondo studio, la percentuale media di tempo ON giornaliero è aumentata del 4,5% (IC_{95%} 0,93%, 7,97%) dal basale, che si è tradotto in un aumento medio di 35 minuti nel tempo ON giornaliero. Di conseguenza, il tempo OFF giornaliero si è ridotto del 18% con entacapone e del 5% con il placebo. Dato che gli effetti delle compresse di levodopa/carbidopa/entacapone sono equivalenti alla compressa di entacapone da 200 mg somministrata contemporaneamente ai preparati disponibili sul mercato di carbidopa/levodopa a rilascio standard a dosi corrispondenti, questi risultati sono applicabili anche alla descrizione degli effetti di levodopa/carbidopa/entacapone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Caratteristiche generali dei principi attivi

Assorbimento/distribuzione: Esistono variazioni sostanziali inter- e intra-individuali nell'assorbimento di levodopa, carbidopa ed entacapone. Sia levodopa sia entacapone vengono rapidamente assorbiti ed eliminati. Carbidopa viene assorbito ed eliminato in modo lievemente più lento rispetto a levodopa. Quando vengono somministrati separatamente senza gli altri due principi attivi, dopo una dose orale da 200 mg la biodisponibilità di levodopa è del 15-33%, di carbidopa del 40-70% e di entacapone del 35%. I cibi ricchi in grandi aminoacidi neutri possono ritardare e ridurre l'assorbimento di levodopa. Il cibo non influenza significativamente l'assorbimento di entacapone. Il volume di distribuzione sia di levodopa (V_d 0,36-1,6 l/kg) sia di entacapone ($V_{d_{ss}}$ 0,27 l/kg) è moderatamente basso, mentre non sono disponibili dati per carbidopa.

Il legame con le proteine plasmatiche di levodopa è trascurabile, fermandosi al 10-30%; per carbidopa è del 36%, mentre entacapone si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (98% circa), soprattutto all'albumina sierica. Alle concentrazioni terapeutiche, entacapone non spiazzava altri principi attivi con ampio legame proteico (per es. warfarin, acido salicilico, fenilbutazone o diazepam), e viene spostato in modo trascurabile da uno qualsiasi di questi principi attivi a concentrazioni terapeutiche o maggiori di quelle terapeutiche.

Biotrasformazione ed eliminazione: Levodopa viene ampiamente metabolizzato a vari metaboliti: la decarbossilazione da dopa decarbossilasi (DDC) e la O-metilazione da catecol-O-metiltransferasi (COMT) sono le vie metaboliche più importanti.

Carbidopa viene metabolizzato a due metaboliti principali, escreti nelle urine come glucuronidi e composti non coniugati. Il carbidopa immutato ammonta al 30% circa dell'escrezione urinaria totale.

Entacapone viene quasi totalmente metabolizzato prima dell'escrezione con urine (dal 10 al 20%), bile e feci (dall'80 al 90%). La via metabolica principale è la glucuronidazione di entacapone e del suo metabolita attivo, l'isomero cis-, che ammonta al 5% circa della quantità plasmatica totale.

La clearance totale di levodopa rientra nell'intervallo di 0,55-1,38 l/kg/h e quella di entacapone 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, quando essi vengono somministrati separatamente.

A causa delle brevi emivite di eliminazione, con la somministrazione ripetuta non vi è un reale accumulo di levodopa o entacapone.

I dati dagli studi *in vitro* usando preparati microsomici epatici umani indicano che entacapone inibisce il citocromo P450 2C9 ($IC_{50} \sim 4 \mu M$). Entacapone ha mostrato un'inibizione ridotta o nulla di altri tipi di isoenzimi P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A e CYP2C19); vedere paragrafo 4.5.

Caratteristiche nei pazienti

Anziani: Quando viene somministrato senza carbidopa ed entacapone, l'assorbimento di levodopa è maggiore e l'eliminazione più lenta nei soggetti anziani rispetto a quelli giovani. Tuttavia, dopo la combinazione di carbidopa e levodopa, l'assorbimento di levodopa risulta simile tra anziani e giovani, ma l'AUC è comunque superiore di 1,5 volte nell'anziano, a causa di una riduzione dell'attività della DDC e una clearance inferiore causata dall'età. Non esistono differenze significative nell'AUC di carbidopa o entacapone tra soggetti più giovani (45-64 anni) e anziani (65-75 anni).

Sesso: La biodisponibilità di levodopa è significativamente maggiore nella donna che non nell'uomo. Negli studi farmacocinetici con levodopa/carbidopa/entacapone la biodisponibilità di levodopa è maggiore nelle donne che non nell'uomo, principalmente a causa della differenza di peso corporeo, mentre non esiste differenza di sesso per carbidopa ed entacapone.

Compromissione epatica: Il metabolismo di entacapone risulta rallentato nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (Classi di Child-Pugh A e B), portando a un aumento della concentrazione

plasmatica di entacapone sia per la fase di assorbimento sia per quella di eliminazione (vedere paragrafo 4.2 e 4.3). Non sono stati riferiti studi particolari sulla farmacocinetica di carbidopa e levodopa nei pazienti con compromissione epatica; tuttavia, si consiglia di somministrare levodopa/carbidopa/entacapone con cautela ai pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata.

Danno renale: Il danno renale non influisce sulla farmacocinetica di entacapone. Non sono stati riferiti studi particolari sulla farmacocinetica di levodopa e carbidopa nei pazienti con danno renale. Tuttavia, nei pazienti in dialisi si può prendere in considerazione un intervallo di dosaggio maggiore di levodopa/carbidopa/entacapone (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici di levodopa, carbidopa ed entacapone, analizzati sia in monoterapia sia in associazione, non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo, in base agli studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno. Negli studi di tossicità a dosi ripetute su entacapone è stata osservata la comparsa di anemia, molto probabilmente a causa delle proprietà di chelazione del ferro di entacapone. Per quanto riguarda la tossicità riproduttiva di entacapone, nei conigli trattati ai livelli di esposizione sistemica dell'intervallo terapeutico sono stati rilevati una riduzione del peso fetale e un lieve ritardo dello sviluppo osseo. Sia levodopa sia le combinazioni di carbidopa e levodopa hanno causato malformazioni viscerali e scheletriche nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Lattosio anidro
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione
Povidone (K-30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

50 mg /12,5 mg/200 mg:

Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Glicerolo (E422)
Ossido di ferro giallo (E172)
Polisorbato 80
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro nero (E172)
Magnesio stearato

75 mg /18,75 mg/200 mg:

Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Glicerolo (E422)
Ossido di ferro giallo (E172)
Polisorbato 80
Ossido di ferro rosso (E172)
Magnesio stearato

100 mg/25 mg/200 mg:

Biossido di titanio (E171)
Ipromellosa
Glicerolo (E422)
Polisorbato 80
Lacca di alluminio rosso Allura (E129)

	Carminio (E120) Magnesio stearato
125 mg /31,25 mg/200 mg:	Biossido di titanio (E171) Ipromellosa, Glicerolo (E422) Ossido di ferro giallo (E172) Polisorbato 80 Ossido di ferro rosso (E172) Magnesio stearato
150 mg /37,5 mg/200 mg:	Biossido di titanio (E171) Ipromellosa Glicerolo (E422) Polisorbato 80 Ossido di ferro rosso (E172) Lacca di alluminio carmoisina (E102) Magnesio stearato
175 mg /43,75 mg/200 mg:	Biossido di titanio (E171) Ipromellosa Glicerolo (E422) Ossido di ferro giallo (E172) Polisorbato 80 Ossido di ferro rosso (E172) Ossido di ferro nero (E172) Magnesio stearato
200 mg /50 mg/200 mg:	Biossido di titanio (E171) Ipromellosa Glicerolo (E422) Ossido di ferro giallo (E172) Polisorbato 80 Ossido di ferro rosso (E172) Ossido di ferro nero (E172) Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura: 175 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE di colore bianco opaco, con tappo a vite antimanomissione, o antimanomissione e a prova di bambino, in polipropilene di colore bianco opaco e contenente gel di silice come essiccante.

Formati delle confezioni: 10, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 130, 150, 175, 200 e 250 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

043128014 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128026 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128038 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128040 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128053 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128065 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128077 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128089 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128091 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128103 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128115 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128127 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128139 - "50 MG/12,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128154 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128166 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128178 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128180 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128192 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128204 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128216 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128228 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128230 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128242 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128255 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128267 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128279 - "75 MG/18,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128281 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128293 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128305 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128317 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128329 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128331 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128343 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128356 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128368 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128370 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128382 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128394 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128406 - "100 MG/25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128418 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128420 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128432 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128444 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128457 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128469 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128471 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128483 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128495 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128507 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128519 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128521 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128533 - "125 MG/31,25 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128545 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128558 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128560 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128572 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128584 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128596 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128608 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128610 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128622 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128634 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128646 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128659 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128661 - "150 MG/37,5 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128673 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128685 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128697 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128709 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128711 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128723 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128735 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

043128747 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128750 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128762 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128774 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128786 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128798 - "175 MG/43,75 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128800 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 10 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128812 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128824 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128836 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 50 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128848 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 60 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128851 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128863 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 98 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128875 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128887 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 130 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128899 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 150 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128901 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 175 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128913 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 200 COMPRESSE IN FLACONE HDPE
043128925 - "200 MG/50 MG/200 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 250 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 gennaio 2015

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO