FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 100 mg/25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 50 mg de levodopa, 12,5 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 75 mg de levodopa, 18,75 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 100 mg/25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de levodopa, 25 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa y 2,1 mg de rojo allura (E-129).

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 125 mg de levodopa, 31,25 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Cada comprimido recubierto con película contiene 150 mg de levodopa, 37,5 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa y 2,9 mg de carmoisina (E-122).

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de levodopa, 50 mg de carbidopa y 200 mg de entacapona.

Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido recubierto con película contiene 80 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos redondos, de color marrón claro, con una línea grabada en una cara, liso en la otra. Dimensión: aproximadamente 14 mm de diámetro.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos ovales, de color naranja claro, con una línea grabada en una cara, liso en la otra. Dimensión: aproximadamente 16x10 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 100 mg/25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos oblongos, de color rojo pálido, lisos. Dimensión: aproximadamente 17x9 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos redondos, de color marrón amarillento, lisos. Dimensión: aproximadamente 14 mm de diámetro.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos ovales, de color rojo oscuro, lisos. Dimensión: aproximadamente 16x10 mm.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Comprimidos biconvexos oblongos, de color marrón, con una línea grabada en una cara, liso en la otra. Dimensión: aproximadamente 17x9 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Levodopa/Carbidopa/Entacapona está indicado en adultos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis no estabilizados con el tratamiento con levodopa/inhibidor de la dopa descarboxilasa (DDC).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis diaria óptima debe determinarse mediante ajuste cuidadoso de la levodopa en cada paciente.

Es aconsejable optimizar la dosis diaria usando una de las siete combinaciones de dosis disponibles en comprimidos (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 o 200 mg/50 mg/200 mg de levodopa/carbidopa/entacapona).

Se indicará a los pacientes que sólo deben tomar un comprimido de Levodopa/Carbidopa/Entacapona por administración. Los pacientes que reciban menos de 70-100 mg de carbidopa al día tienen más probabilidades de experimentar náuseas y vómitos. Aunque la experiencia con dosis diarias totales de carbidopa superiores a 200 mg es limitada, la dosis máxima recomendada de entacapona es de 2.000 mg al día, por lo que la dosis máxima es de 10 comprimidos al día en el caso de las dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona de 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 y 150 mg/37,5 mg/200 mg. Diez comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona de 150 mg/37,5 mg/200 mg equivalen a 375 mg de carbidopa al día. Según esta dosis diaria de carbidopa, la dosis diaria máxima recomendada de Levodopa/Carbidopa/Entacapona 200 mg/50 mg/200 mg es de 7 comprimidos al día.

En general, Levodopa/Carbidopa/Entacapona tiene que utilizarse en pacientes que ya reciban tratamiento con dosis correspondientes de levodopa/inhibidor de la DDC de liberación normal y entacapona.

Procedimiento para cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona a los pacientes que toman preparados de levodopa/inhibidor de la DDC (carbidopa o benserazida) y comprimidos de entacapona

a. Los pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/carbidopa de liberación normal en dosis iguales a las de alguno de los comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona pueden pasarse directamente a tomar el comprimido de Levodopa/Carbidopa/Entacapona correspondiente. Por ejemplo, un paciente que toma un comprimido de 50 mg/12,5 mg de levodopa/carbidopa con un comprimido de 200 mg de entacapona cuatro veces al día puede tomar un comprimido de 50 mg/12,5 mg/200 mg de Levodopa/Carbidopa/Entacapona cuatro veces al día en lugar de las dosis recomendadas de levodopa/carbidopa y entacapona.

b. Cuando se inicie el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona en pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/carbidopa en dosis distintas de las de los comprimidos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona (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 200 mg/50 mg/200 mg), se ajustará cuidadosamente la dosis de este medicamento hasta lograr la respuesta clínica óptima. Al principio, la dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona deberá ser lo más parecida posible a la dosis diaria total de levodopa utilizada actualmente.

Cuando se inicie el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona en pacientes tratados actualmente con entacapona y levodopa/benserazida en una formulación de liberación normal, se suspenderá la administración de levodopa/benserazida en la noche anterior y se empezará a administrar este medicamento a la mañana siguiente.

c. La dosis inicial de Levodopa/Carbidopa/Entacapona deberá contener la misma cantidad de levodopa o un poco más (5-10%).

Procedimiento para cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona a los pacientes no tratados actualmente con entacapona
En algunos pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras del final de dosis no estabilizados con el tratamiento con levodopa/inhibidor de la DDC de liberación normal que reciben, puede considerar la instauración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona en dosis correspondientes a las del

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento actual. Sin embargo, no se recomienda pasar directamente de la combinación levodopa/inhibidor de la DDC a Levodopa/Carbidopa/Entacapona en pacientes con discinesias o cuya dosis diaria de levodopa sea superior a 800 mg. En tales pacientes se aconseja introducir el tratamiento con entacapona por separado (comprimidos de entacapona) y ajustar la dosis de levodopa, si es necesario, antes de cambiar a Levodopa/Carbidopa/Entacapona.

La entacapona potencia los efectos de la levodopa. Por ello, puede ser necesario, sobre todo en pacientes con discinesia, reducir la dosis de levodopa en un 10-30% en los primeros días – semanas tras el inicio del tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona. Puede reducirse la dosis diaria de levodopa ampliando los intervalos posológicos, reduciendo la cantidad de levodopa por dosis o de ambas formas, en función del estado clínico del paciente.

Ajuste de la dosis durante el tratamiento

Si se necesita más levodopa, debe considerarse la posibilidad de aumentar la frecuencia de la dosis y/o utilizar otra concentración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona , siempre dentro de las recomendaciones posológicas.

Si se necesita menos levodopa, debe reducirse la dosis diaria total de este medicamento disminuyendo la frecuencia de administración mediante la ampliación del intervalo entre las dosis o la reducción de la concentración de Levodopa/Carbidopa/Entacapona en una administración.

Si se emplean otros productos con levodopa a la vez que el comprimido de Levodopa/Carbidopa/Entacapona, se tendrán en cuenta las recomendaciones sobre la posología máxima.

Suspensión del tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona:
Si se suspende el tratamiento con este medicamento y el paciente pasa a recibir levodopa/inhibidor de la DDC sin entacapona, es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos contra el Parkinson, especialmente la levodopa, para lograr un nivel suficiente de control de los síntomas parkinsonianos.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Levodopa/Carbidopa/Entacapona en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada:
No es necesario ajustar la dosis de Levodopa/Carbidopa/Entacapona en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática:
Se aconseja administrar este medicamento con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Puede ser necesario reducir la dosis (ver sección 5.2.). Ver sección 4.3 para más información sobre la insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal:
La insuficiencia renal no afecta a la farmacocinética de entacapona. No existen estudios concretos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona debe administrarse con precaución a pacientes con deterioro renal grave, incluidos los sometidos a diálisis (ver sección 5.2.).

Forma de administración
Los comprimidos se deben tomar por vía oral, con o sin alimentos (ver sección 5.2). Un comprimido contiene una dosis terapéutica; el comprimido siempre se tomará entero.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- Insuficiencia hepática grave.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Feocromocitoma.
- Administración simultánea de Levodopa/Carbidopa/Entacapona e inhibidores de la monoamino oxidasa no selectivos (MAO-A y MAO-B) (p.ej., fenelzina, tranilcipromina).
- Administración simultánea de un inhibidor selectivo de la MAO-A más un inhibidor selectivo de la MAO-B (ver sección 4.5).
- Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno (SNM) y/o rabdomiólisis no traumática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- No se recomienda este medicamento para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.
- El tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona debe administrarse con precaución a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves, asma bronquial, enfermedades renales o endocrinas o antecedentes de úlcera péptica o de convulsiones.
- En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio que presenten arritmias nodales auriculares o ventriculares residuales; se vigilará la función cardiaca, con especial atención durante el período de ajuste inicial de la dosis.
- En todos los pacientes tratados con Levodopa/Carbidopa/Entacapona se vigilará atentamente la aparición de alteraciones mentales, depresión con tendencias suicidas y otras conductas antisociales graves. Los pacientes con psicosis pasada o presente deben ser tratados con precaución.
- La administración concomitante de antipsicóticos con propiedades de bloqueo del receptor de dopamina, sobre todo los antagonistas del receptor D_2, debe hacerse con precaución, observando atentamente al paciente en busca de pérdida del efecto antiparkinsoniano o empeoramiento de los síntomas parkinsonianos.
- Los pacientes con glaucoma de ángulo abierto crónico pueden recibir tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona con precaución, siempre que la presión intraocular esté bien controlada y se vigilen atentamente los cambios de ésta.
- Este medicamento puede inducir hipotensión ortostática. Por lo tanto, debe administrarse con precaución a pacientes que estén tomando otros medicamentos que puedan causar hipotensión ortostática.
- La entacapona en asociación con levodopa se ha asociado a somnolencia y a episodios de inicio brusco del sueño en pacientes con enfermedad de Parkinson, por lo que deberá tenerse cuidado al conducir o utilizar máquinas (ver sección 4.7).
  En los ensayos clínicos, las reacciones adversas dopaminérgicas, como la discinesia, fueron más frecuentes en pacientes tratados con entacapona y agonistas de la dopamina (como bromocriptina), selegilina o amantadina que en los que recibían placebo con esta combinación.
  Puede ser necesario ajustar las dosis de otros antiparkinsonianos cuando se instaure el tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona en un paciente no tratado con entacapona.
- En casos excepcionales se ha observado rabdomiólisis secundaria a discinesias graves o al síndrome neuroléptico maligno (SNM) en pacientes con enfermedad de Parkinson. Por consiguiente, hay que vigilar atentamente cualquier reducción brusca de la dosis o retirada de levodopa, sobre todo en pacientes que también reciban neurolépticos. El SNM, incluida la rabdomiólisis y la hipertermia, se caracteriza por síntomas motores (rigidez, mioclonía, temblor), alteraciones del estado mental (p.ej. agitación, confusión, coma), hipertermia, disfunción autonómica (taquicardia, presión arterial lábil) y elevación de la creatinafosfoquinasa en suero. En casos individuales, puede que sólo se observen algunos de estos síntomas y/o signos. El diagnóstico precoz es importante para el tratamiento adecuado del SNM. En caso de retirada brusca de los medicamentos antiparkinsonianos se ha observado un síndrome parecido al SNM consistente en rigidez muscular, elevación de la temperatura corporal, alteraciones del estado mental y elevación de la creatinafosfoquinasa en suero. No se han notificado casos de SNM ni de rabdomiólisis en asociación con el tratamiento con entacapona en ensayos controlados en los que se suspendió bruscamente su administración. Desde la introducción de la entacapona en el mercado se han notificado casos aislados de SNM, especialmente tras la reducción

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

brusca o la suspensión de la entacapona y de otros medicamentos dopaminérgicos concomitantes. Si se considera necesaria, la sustitución de Levodopa/Carbidopa/Entacapona por un tratamiento con levodopa/inhibidor de la DDC sin entacapona u otro tratamiento dopaminérgico debe hacerse despacio, y puede ser necesario aumentar la dosis de levodopa.

- Si se necesita anestesia general, puede continuarse el tratamiento con este medicamento siempre que el paciente pueda ingerir líquidos y medicamentos por vía oral. Si es necesario interrumpir temporalmente el tratamiento, podrá reanudarse Levodopa/Carbidopa/Entacapona en la misma dosis que antes tan pronto como puedan tomarse medicamentos por vía oral.
- Durante el tratamiento prolongado con este medicamento se recomienda realizar evaluaciones periódicas de las funciones hepática, hematopoyética, cardiovascular y renal.
- En aquellos pacientes que experimenten diarrea se recomienda un control periódico del peso para evitar una posible excesiva pérdida del mismo. La diarrea prolongada o persistente que aparece durante el uso de entacapona puede ser un signo de colitis. En caso de diarrea prolongada o persistente, debe interrumpirse el tratamiento y debe considerarse un tratamiento médico adecuado y las exploraciones complementarias necesarias.
- Se debe monitorizar de forma regular a los pacientes por el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Tanto los pacientes como los cuidadores deben saber que los síntomas conductuales de los trastornos del control de impulsos incluidos la ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva, pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa incluyendo Levodopa/Carbidopa/Entacapona . Si se manifiestan dichos síntomas, debe reevaluarse el tratamiento.
- En aquellos pacientes que experimenten anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período de tiempo relativamente corto, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.
- Levodopa/carbidopa pueden causar resultados falsos positivos cuando se emplea una tira reactiva para la determinación de cuerpos cetónicos en orina y esta reacción no se altera hirviendo la muestra de orina. El uso de métodos de la glucosa oxidasa puede dar resultados falsos negativos en la determinación de la glucosuria.
- El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo que conlleva a un uso excesivo del medicamento, observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Antes de iniciar el tratamiento, se debe advertir a los pacientes y a los cuidadores del riesgo potencial de desarrollar SDD (ver también sección 4.8).
- El tratamiento con carbidopa/levodopa puede provocar deficiencia de vitamina B6, lo que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, especialmente en pacientes que reciben dosis más altas y/o en aquellos con estado nutricional deficiente. Se debe considerar la monitorización de los niveles de piridoxina (vitamina B6) y la suplementación con vitamina B6 en pacientes que reciben carbidopa/levodopa a dosis altas y en aquellos que presentan manifestaciones clínicas que sugieran deficiencia de vitamina B6.

Advertencia sobre excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 100 mg/25 mg/200 mg:
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene rojo allura (E-129). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 150 mg/25 mg/200 mg:
Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene carmoisina (E-122). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Otros medicamentos antiparkinsonianos: No se han observado hasta la fecha interacciones que impidan el uso simultáneo de los medicamentos antiparkinsonianos habituales con levodopa/carbidopa/entacapona.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La entacapona en dosis elevadas puede afectar a la absorción de carbidopa. No obstante, no se ha observado interacción con carbidopa en el régimen terapéutico recomendado (200 mg de entacapona hasta 10 veces al día).

Se han investigado las interacciones entre entacapona y selegilina en estudios con dosis reiteradas en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa/inhibidor de la DDC y no se han observado interacciones. Si se emplea con Levodopa/Carbidopa/Entacapona, la dosis diaria de selegilina no debe superar los 10 mg.

Hay que tener precaución cuando se administren a la vez que levodopa los siguientes principios activos:

Antihipertensivos: Puede producirse hipotensión postural sintomática cuando se añade levodopa al tratamiento de pacientes que ya reciben antihipertensivos. Puede ser necesario ajustar la dosis del antihipertensivo.

Antidepresivos: Se han notificado esporádicamente reacciones de hipertensión y discinesia con el uso simultáneo de antidepresivos tricíclicos y levodopa/carbidopa. Se han investigado las interacciones entre entacapona e imipramina y entre entacapona y moclobemida en estudios con dosis únicas realizados en voluntarios sanos. No se observaron interacciones farmacodinámicas. Un número considerable de pacientes con enfermedad de Parkinson han recibido tratamiento con la combinación de levodopa, carbidopa y entacapona con varios principios activos como inhibidores de la MAO-A, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de noradrenalina como desipramina, maprotilina y venlafaxina y medicamentos metabolizados por la COMT (p.ej., compuestos con estructura catecol, paroxetina). No se han observado interacciones farmacodinámicas. Sin embargo, hay que tener precaución al utilizar estos medicamentos de modo concomitante con Levodopa/Carbidopa/Entacapona (ver secciones 4.3 y 4.4).

Otros principios activos: Los antagonistas del receptor de dopamina (p.ej., algunos antipsicóticos y antieméticos), la fenitoína y la papaverina pueden reducir el efecto terapéutico de la levodopa. Los pacientes tratados con estos medicamentos y Levodopa/Carbidopa/Entacapona deben ser vigilados atentamente por si se pierde la respuesta terapéutica.

Debido a la afinidad de la entacapona por la enzima 2C9 del citocromo P450 *in vitro* (ver sección 5.2), Levodopa/Carbidopa/Entacapona puede interferir en los principios activos cuyo metabolismo depende de esta isoenzima, como la S-warfarina. No obstante, en un estudio sobre interacciones en voluntarios sanos, la entacapona no modificó la concentración plasmática de S-warfarina, mientras que el AUC de S-warfarina aumentó un 18% por término medio [IC_{90} 11-26%]. Los valores del CIN aumentaron un 13% por término medio [IC_{90} 6-19%]. Por consiguiente se recomienda controlar el CIN cuando se inicie tratamiento con Levodopa/Carbidopa/Entacapona en pacientes que estén recibiendo warfarina.

Otras formas de interacción: Dado que la levodopa compite con determinados aminoácidos, la absorción de Levodopa/Carbidopa/Entacapona puede verse alterada en pacientes que reciben dietas ricas en proteínas.

La levodopa y la entacapona pueden formar quelatos con el hierro en el aparato digestivo. Por lo tanto, Levodopa/Carbidopa/Entacapona y los preparados de hierro deben tomarse con 2-3 horas de diferencia como mínimo (ver sección 4.8).

Datos in vitro: La entacapona se une al punto de unión II de la albúmina humana, al que también se unen otros medicamentos como diazepam e ibuprofeno. Según los estudios *in vitro*, no se espera un desplazamiento significativo a las concentraciones terapéuticas de estos medicamentos. En consecuencia, no existen por el momento indicios de tales interacciones.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No existen datos adecuados sobre el uso de la combinación de levodopa/carbidopa/entacapona en mujeres embarazadas. En estudios realizados con animales se ha demostrado la toxicidad para la reproducción de cada uno de los compuestos (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo a menos que los beneficios para la madre superen a los posibles riesgos para el feto.

Lactancia
Levodopa se excreta en la leche materna. Hay pruebas de que la lactancia se suprime durante el tratamiento con levodopa. La carbidopa y la entacapona se excretaban en la leche materna en animales, pero se desconoce si esto ocurre en seres humanos. Se desconoce la seguridad de levodopa, carbidopa o entacapona en lactantes. Se debe interrumpir el periodo de lactancia durante el tratamiento con este medicamento.

Fertilidad
No se observaron reacciones adversas sobre la fertilidad en estudios preclínicos con entacapona, carbidopa o levodopa administradas en monoterapia. No se han realizado estudios de fertilidad en animales con la combinación de entacapona, levodopa y carbidopa.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes en tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta suponga un riesgo, pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a levodopa/carbidopa/entacapona notificadas con mayor frecuencia son: discinesia, que afecta aproximadamente al 19% de los pacientes; síntomas digestivos, como náuseas y diarrea, que afectan al 15% y al 12% de los pacientes, respectivamente; dolores en los tejidos muscular, musculoesquelético y conectivo, que afectan aproximadamente al 12% de los pacientes; y coloración marrón rojiza inocua de la orina (cromaturia) que afectan aproximadamente al 10% de los pacientes. Se han observado acontecimientos graves de hemorragia digestiva (poco frecuente) y angioedema (raro) en ensayos clínicos de levodopa/carbidopa/entacapona o entacapona en combinación con levodopa/inhibidor de la DDC. Durante el tratamiento con levodopa/carbidopa/entacapona puede producirse hepatitis grave con manifestaciones primordialmente colestáticas, rabdomiólisis y síndrome neuroléptico maligno, aunque los datos de los ensayos clínicos no han identificado ningún caso.

b. Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas recogidas a continuación en la tabla 1 se han recogido a partir de los datos acumulados de once ensayos clínicos doble ciego en los que han intervenido 3.230 pacientes (1.810 tratados con levodopa/carbidopa/entacapona o entacapona combinada con levodopa/inhibidor de la DDC y 1.420 tratados con placebo combinado con levodopa/inhibidor de la DDC o cabergolina combinada con levodopa/inhibidor de la DDC) y de los datos de farmacovigilancia obtenidos tras la comercialización de la entacapona para el uso combinado de entacapona con levodopa/inhibidor de la DDC.

Las reacciones adversas se ordenan por grupos de frecuencia descendente con arreglo a la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Tabla 1. Reacciones adversas

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes:	Anemia
Poco frecuentes:	Trombocitopenia

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes:	Pérdida de peso*, disminución del apetito*, deficiencia de vitamina B6

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Depresión, alucinaciones, confusión*, sueños anómalos*, ansiedad, insomnio
Poco frecuentes:	Psicosis, agitación*
Frecuencia no conocida:	Comportamiento suicida, síndrome de disregulación de dopamina

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Discinesia*
Frecuentes:	Agravamiento del parkinsonismo (p.ej., bradicinesia)*, temblor, fenómeno "on and off", distonía, deterioro mental (p.ej., deterioro de la memoria, demencia), somnolencia, mareos*, cefalea
Frecuencia no conocida:	Síndrome maligno por neurolépticos*

Trastornos oculares

Frecuentes:	Visión borrosa

Trastornos cardiacos

Frecuentes:	Episodios cardiacos isquémicos distintos del infarto de miocardio (p.ej., angina de pecho)**, ritmo cardiaco irregular
Poco frecuentes:	Infarto de miocardio**

Trastornos vasculares

Frecuentes:	Hipotensión ortostática, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia digestiva

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes:	Disnea

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes:	Diarrea*, náuseas*
Frecuentes:	Estreñimiento*, vómitos*, dispepsia, dolor y malestar abdominal*, sequedad de boca*
Poco frecuentes:	Colitis*, disfagia

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuentes:	Anomalías de las pruebas de función hepática*
Frecuencia no conocida:	Hepatitis con manifestaciones primordialmente colestáticas (ver sección 4.4)*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes:	Exantema*, hiperhidrosis
Poco frecuentes:	Cambios de color distintos de los de la orina (p.ej., piel, uñas, cabello, sudor)*
Raras:	Angioedema
Frecuencia no conocida:	Urticaria*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes:	Dolor muscular, musculoesquelético y del tejido conjuntivo*
Frecuentes:	Espasmos musculares, artralgia
Frecuencia no conocida:	Rabdomiólisis*

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes:	Cromaturia*
Frecuentes:	Infección urinaria
Poco frecuentes:	Retención de orina

Infecciones e Infestaciones

Muy frecuentes:	Infecciones del tracto urinario

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes:	Dolor torácico, edema periférico, caídas, alteraciones de la marcha, astenia, fatiga
Poco frecuentes:	Malestar general

*Reacciones adversas atribuibles sobre todo a entacapona o más frecuentes (con una diferencia de frecuencia de al menos el 1% en los datos de ensayos clínicos) con entacapona que con levodopa/inhibidor de la DCC de forma individual. Ver sección c.

**Las tasas de incidencia de infarto de miocardio y otros episodios cardiacos isquémicos (0,43% y 1,54%, respectivamente) proceden de un análisis de 13 estudios doble ciego en los que han participado 2.082 pacientes tratados con entacapona con fluctuaciones motrices al final de la administración.

c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas primordialmente atribuibles a la entacapona o más frecuentes con entacapona que con levodopa/inhibidores de la DCC de forma individual se identifican con un asterisco en la tabla 1 de la sección 4.8b. Algunas de estas reacciones adversas se relacionan con el aumento de la actividad dopaminérgica (p.ej., discinesia, náuseas y vómitos) y ocurren sobre todo al principio del tratamiento.

La reducción de la dosis de levodopa reduce la intensidad y la frecuencia de estas reacciones dopaminérgicas. Se conocen pocas reacciones adversas imputables directamente al principio activo entacapona, como la diarrea o la coloración marrón rojiza de la orina. En algunos casos, la entacapona también colorea la piel, las uñas, el cabello y el sudor. Otras reacciones adversas de la tabla 1 de la sección 4.8b se han señalado con un asterisco porque se han observado con más frecuencia (con una diferencia de frecuencia de al menos el 1%) en los datos de ensayos clínicos con entacapona que con levodopa/IDCC o por los informes de seguridad de casos individuales recibidos después de la comercialización de la entacapona.

En raras ocasiones se han producido convulsiones con levodopa/carbidopa, pero no se ha establecido una relación causal con dicho tratamiento.

Trastornos del control de impulsos: ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compras o gastos compulsivos, comer de forma excesiva y compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos que contengan levodopa incluyendo Levodopa/Carbidopa/Entacapona (ver sección 4.4).

La entacapona en asociación con la levodopa se ha relacionado con casos aislados de somnolencia diurna excesiva y episodios de inicio repentino del sueño.

El Síndrome de Disregulación de Dopamina (SDD) es un trastorno adictivo observado en algunos pacientes tratados con carbidopa/levodopa. Los pacientes afectados muestran un patrón compulsivo de mal uso del medicamento dopaminérgico por encima de las dosis adecuadas para controlar los síntomas motores lo que, en algunos casos, puede dar lugar a disquinesias graves (ver también sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Los datos recogidos después de la comercialización incluyen casos aislados de sobredosis con dosis diarias máximas documentadas de levodopa y entacapona de al menos 10.000 mg y 40.000 mg, respectivamente. Los síntomas y signos agudos de estos casos de sobredosis son agitación, confusión, coma, bradicardia, taquicardia ventricular, respiración de Cheyne-Stokes, manchas en la piel, la lengua y la conjuntiva y cromaturia. El tratamiento de la sobredosis aguda de Levodopa/Carbidopa/Entacapona es similar al de la sobredosis aguda de levodopa. Sin embargo, la piridoxina no es eficaz para invertir las acciones de Levodopa/Carbidopa/Entacapona.

Se aconseja ingresar al paciente y aplicar medidas de apoyo generales, con lavado gástrico inmediato y dosis reiteradas de carbón activado. Esto puede acelerar la eliminación de la entacapona, sobre todo al disminuir su absorción/reabsorción en el tubo digestivo. Hay que controlar cuidadosamente la idoneidad de los sistemas respiratorio, circulatorio y renal, y utilizar las medidas de apoyo adecuadas. Debe iniciarse vigilancia del ECG y controlarse atentamente al paciente por si presenta arritmias. En caso necesario se administrará el tratamiento antiarrítmico adecuado.

Hay que tener en cuenta la posibilidad de que el paciente haya tomado otros principios activos, aparte de Levodopa/Carbidopa/Entacapona. Se desconoce el valor de la diálisis en el tratamiento de la sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antiparkinsonianos, dopa y derivados de la dopa, código ATC: N04BA03.

Según los conocimientos actuales, los síntomas de la enfermedad de Parkinson están relacionados con el agotamiento de la dopamina en el cuerpo estriado. La dopamina no atraviesa la barrera hematoencefálica. La levodopa, el precursor de la dopamina, sí lo hace, y alivia los síntomas de la enfermedad. Como la levodopa se metaboliza ampliamente en la periferia, sólo una pequeña parte de una dosis determinada alcanza el sistema nervioso central cuando se administra sin inhibidores de las enzimas metabolizadoras.

La carbidopa y la benserazida son inhibidores periféricos de la DDC que reducen el metabolismo periférico de la levodopa, con lo que la cantidad de levodopa de que dispone el cerebro es mayor.

Cuando se reduce la descarboxilación de la levodopa mediante la coadministración de un inhibidor de la DDC, puede utilizarse una dosis menor de levodopa, con lo que disminuye la incidencia de reacciones adversas, como las náuseas.

Al inhibirse la descarboxilasa por la acción de un inhibidor de la DDC, la catecol-O-metiltransferasa (COMT) se convierte en la principal vía metabólica periférica que cataliza la conversión de la levodopa en 3-O-metildopa (3-OMD), un metabolito de levodopa potencialmente nocivo. La entacapona es un inhibidor de la COMT reversible, específico y de acción principalmente periférica, diseñado para administración simultánea con levodopa. La entacapona retarda el aclaramiento de levodopa de la circulación sanguínea, lo que origina un aumento del área bajo la curva (AUC) del perfil farmacocinético de levodopa. Como consecuencia, se potencia y prolonga la respuesta clínica a cada dosis de levodopa.

Las pruebas de los efectos terapéuticos de levodopa/carbidopa/entacapona proceden de dos ensayos doble ciego de fase III, en los que 376 pacientes con enfermedad de Parkinson con fluctuaciones motoras del final de la dosis recibieron entacapona o placebo con cada dosis de levodopa/inhibidor de la DDC. Los pacientes anotaron en diarios el tiempo ON diario con y sin entacapona. En el primer ensayo, la entacapona aumentó el tiempo ON diario medio en 1 h 20 min (IC95% 45 min, 1h 56 min) con respecto al valor basal. Esto corresponde a un aumento del 8,3% de la proporción de tiempo ON diario. En correspondencia, la

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

reducción del tiempo OFF diario fue del 24% en el grupo de entacapona y del 0% en el de placebo. En el segundo ensayo, la proporción media del tiempo ON diario aumentó en un 4,5% (IC95% 0,93%, 7,97%) respecto al valor basal. Esto se traduce en un aumento medio de 35 minutos del tiempo ON diario. En correspondencia, el tiempo OFF diario disminuyó en un 18% con entacapona y en un 5% con placebo.

Como los efectos de los comprimidos de levodopa/carbidopa/entacapona son equivalentes a los del comprimido de 200 mg de entacapona administrado a la vez que los preparados de carbidopa/levodopa de liberación normal comercializados en las dosis correspondientes, estos resultados también pueden aplicarse para describir los efectos de Levodopa/Carbidopa/Entacapona.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Características generales de los principios activos

Absorción/Distribución
Existen variaciones inter e intraindividuales considerables en la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. La levodopa y la entacapona se absorben y eliminan con rapidez.

La carbidopa se absorbe y elimina algo más despacio que la levodopa. Si se administran por separado sin los otros dos principios activos, la biodisponibilidad de la levodopa es del 15-33%, la de la carbidopa es del 40-70% y la de la entacapona del 35% tras una dosis oral de 200 mg. Las comidas ricas en grandes aminoácidos neutros pueden retrasar y reducir la absorción de levodopa. Los alimentos no afectan significativamente a la absorción de entacapona. El volumen de distribución de levodopa (Vd 0,36-1,6 l/kg) y entacapona (Vd_{ss} 0,27 l/kg) es moderadamente pequeño; no se dispone de datos de carbidopa al respecto.

La levodopa se une a las proteínas del plasma en pequeña medida, alrededor del 10-30%, y la carbidopa lo hace en un 36% aproximadamente, mientras que la entacapona se une ampliamente a las proteínas del plasma (alrededor del 98%), sobre todo a la albúmina sérica.

A concentraciones terapéuticas, la entacapona no desplaza a otros fármacos con una unión elevada a las proteínas (p.ej. warfarina, ácido salicílico, fenilbutazona o diazepam) ni es desplazada en grado importante por ninguno de estos fármacos a concentraciones terapéuticas o superiores.

Biotransformación y eliminación
La levodopa se metaboliza ampliamente y se convierte en diversos metabolitos; las vías más importantes son la descarboxilación por la dopa descarboxilasa (DDC) y la O-metilación por la catecol-O-metiltransferasa (COMT).

La carbidopa se metaboliza a dos metabolitos principales, que se eliminan en la orina como glucurónidos y compuestos no conjugados. La carbidopa intacta supone el 30% de la eliminación urinaria total.

La entacapona se metaboliza casi por completo antes de su excreción en la orina (10 al 20%) y en la bilis/heces (80 a 90%). La principal vía metabólica es la glucuronidación de la entacapona y su metabolito activo, el isómero cis, que supone aproximadamente el 5% de la cantidad total en plasma.

El aclaramiento total de la levodopa está entre 0,55 y 1,38 l/kg/h, y el de la entacapona en torno a 0,70 l/kg/h. La semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de 0,6-1,3 horas para levodopa, 2-3 horas para carbidopa y 0,4-0,7 horas para entacapona, administradas por separado.

Como las semividas de eliminación son tan cortas, ni levodopa ni entacapona se acumulan con la administración reiterada.

Datos de estudios *in vitro* realizados con preparados de microsomas hepáticos humanos indican que la entacapona inhibe la enzima 2C9 del citocromo P450 (CI_{50} ~ 4 µM). La entacapona mostró escasa o nula inhibición de los otros tipos de isoenzimas del P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A y CYP2C19); ver sección 4.5.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Características en los pacientes

Pacientes de edad avanzada: Cuando se administra sin carbidopa ni entacapona, la absorción de la levodopa es mayor y su eliminación es más lenta en sujetos de edad avanzada que en jóvenes. Sin embargo, al combinar carbidopa con levodopa, la absorción de ésta es similar en pacientes de edad avanzada y jóvenes, pero el AUC sigue siendo 1,5 veces superior en los pacientes de edad avanzada debido a que con la edad disminuyen la actividad de la DDC y el aclaramiento. No hay diferencias importantes en el AUC de carbidopa o entacapona entre sujetos entre 45-64 años y entre 65-75 años.

Sexo: La biodisponibilidad de la levodopa es significativamente superior en las mujeres que en los varones. En los estudios farmacocinéticos sobre levodopa/carbidopa/entacapona, la biodisponibilidad de levodopa es superior en mujeres que en varones, debido principalmente a la diferencia en el peso corporal, mientras que no hay diferencia en función del sexo con carbidopa y entacapona.

Insuficiencia hepática: El metabolismo de entacapona es más lento en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (clases A y B del Child-Pugh), lo que produce un aumento de la concentración plasmática de entacapona en las fases de absorción y eliminación (ver secciones 4.2 y 4.3). No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de carbidopa y levodopa en pacientes con deterioro hepático, pero se aconseja precaución si se administra Levodopa/Carbidopa/Entacapona a pacientes con deterioro hepático leve o moderado.

Insuficiencia renal: El deterioro renal no afecta a la farmacocinética de entacapona. No se han publicado estudios concretos sobre la farmacocinética de levodopa y carbidopa en pacientes con deterioro renal. No obstante, en pacientes sometidos a diálisis puede considerarse la posibilidad de ampliar el intervalo posológico de Levodopa/Carbidopa/Entacapona (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de levodopa, carbidopa y entacapona, evaluados solos o en combinación, no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. En estudios de toxicidad con dosis repetidas de entacapona se observó anemia, con toda probabilidad debida a sus propiedades quelantes del hierro. Con respecto a la toxicidad de entacapona para la reproducción, en conejos sometidos a una exposición sistémica dentro de los niveles terapéuticos se observó una reducción del peso fetal y un ligero retraso del desarrollo óseo. Tanto levodopa como las combinaciones de carbidopa y levodopa han producido malformaciones viscerales y esqueléticas en conejos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Celulosa microcristalina
Lactosa anhidra
Hidroxipropilcelulosa
Povidona (E-1201)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento:
Dióxido de titanio (E-171)
Hipromelosa
Glicerol (E-422)
Polisorbato 80
Estearato de magnesio

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Óxido de hierro amarillo (E-172) (combinaciones de dosis: 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 200 mg/50 mg/200 mg)
Óxido de hierro rojo (E-172) (combinaciones de dosis: 50 mg/12,5 mg/200 mg, 75 mg/18,75 mg/200 mg, 125 mg/31,25 mg/200 mg, 150 mg/37,5 mg/200 mg, 200 mg/50 mg/200 mg)
Óxido de hierro negro (E-172) (combinaciones de dosis: 50 mg/12,5 mg/200 mg, 200 mg/50 mg/200 mg)
Rojo allura (E-129) (combinaciones de dosis: 100 mg/25 mg/200 mg)
Carmín (E-120) (combinaciones de dosis: 100 mg/25 mg/200 mg)
Carmoisina (E-122) (combinaciones de dosis: 150 mg/37,5 mg/200 mg)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

Desechar el producto 175 días después de haber abierto el envase.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25ºC.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con cierre de PP a prueba de niños.

Contenido del envase: 100 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 50 mg/12,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº de registro: 79.658

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 75 mg/18,75 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG nº de registro: 79.657

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 100 mg/25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG nº de registro: 79.647

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 125 mg/31,25 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG nº de registro: 79.646

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 150 mg/37,5 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG nº de registro: 79.648

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Levodopa/Carbidopa/Entacapona cinfa 200 mg/50 mg/200 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº de registro: 79.649

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Marzo 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS